

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年9 月26 日 (26.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/074298 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/166, 31/277, 31/165, 31/18, 31/167, 31/27, 31/662, 31/44, 31/4409, 31/336, 31/5375, 31/381, 31/343, 31/505, A61P 29/00, 43/00, 35/00, 37/00, 3/10, 19/10, C07C 259/06, 259/10, 271/22, 243/32, 235/34, 311/19, 311/21, 317/40, 323/16, 323/52, 327/28, C07D 319/06, 213/56, 213/82, 303/32, 295/14, 333/40, 333/60, 317/16, 317/22, 317/20, 307/80

(TAKAHASHI, Kanji) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02681

(22) 国際出願日: 2002 年3 月20 日 (20.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-81302 2001 年3 月21 日 (21.03.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

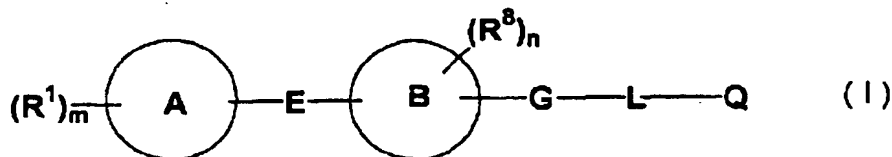
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 仲 正夫 (NAKA, Masao) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 高橋 寛治

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: IL-6 PRODUCTION INHIBITORS

(54) 発明の名称: IL-6産生阻害剤



(57) Abstract: IL-6 production inhibitors containing as the active ingredient hydroxamic acid derivatives represented by the following general formula (I) or equivalents thereto, non-toxic salts thereof or prodrugs of the same, (I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of having an IL-6 production inhibitory activity, the compounds of the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for various inflammatory diseases, sepsis, multiple myeloma, plasmacytoid leukemia, osteoporosis, cachexia, psoriasis, nephritis, kidney cell cancer, Kaposi's sarcoma, rheumatoid arthritis, hypergamma globulinemia, Castleman's disease, intra-atrial myxoma, diabetes, autoimmune diseases, hepatitis, colitis, graft-versus-host disease, infections, endometriosis and solid cancer.

[続葉有]

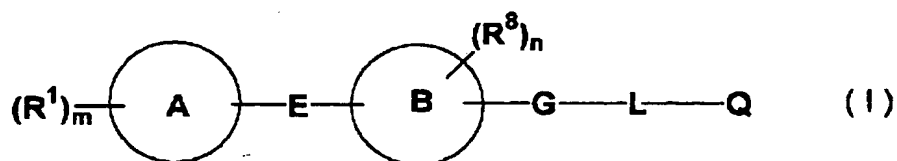


WO 02/074298 A1



(57) 要約:

式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物またはその等価体、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する IL-6 産生阻害剤 (式中の記号は明細書記載の通りの意味を表わす)。



式 (I) の化合物は、IL-6 産生阻害活性を有し、各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房内粘液種、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症、固形癌の予防および／または治療剤として有用である。

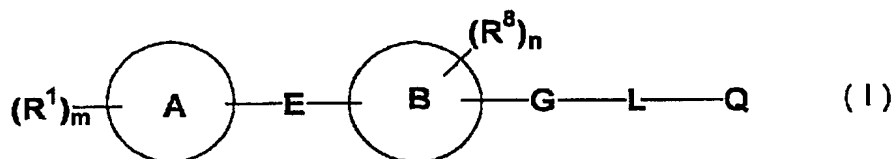
## 明 細 書

## I L - 6 産生阻害剤

## 5 技術分野

本発明は、

## 1) 一般式 (I)



- (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、その等価体、それらの非毒性塩またはプロドラッグ体を有効成分として含有する I L - 6 産生阻害剤、

- 2) 新規なヒドロキサム酸誘導体化合物もしくはその等価体、および  
3) それらの製造方法に関する。

## 15 背景技術

サイトカインは生体防御機構の中で重要な役割を果す多機能性因子であり、種々の生命現象に深く関わっている。しかし疾患においても、その過剰産生あるいはそれに対する過剰反応が原因と考えられる例が多く存在する。

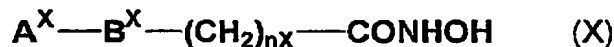
- I L - 6 は、T細胞、B細胞、マクロファージ、腎メサンギウム細胞、線維芽細胞など種々の細胞より産生されるサイトカインであり、B細胞の抗体産生細胞への分化誘導、T細胞の活性化、血小板増加誘導、肝細胞からの急性期蛋白質の産生誘導など様々な生理作用が知られている。しかし、種々の炎症、自己免疫、および腫瘍性疾患において、異常な I L - 6 の産生が観察

され、これらの疾患の病原において、ある役割を果たすことが示唆されている。また I L - 6 を強制的に発現させたモデル動物を用いた実験において種々の病態が再現され、I L - 6 産生異常と疾患の関連性がさらに強く示されている (Biochem. J., 265, 621 (1990)、Immunol. Today, 11, 443 (1990)、J. Autoimmun., 5 Suppl A, 123 (1992)、Clin. Immunol. Immunopathol., 62, S60 (1992)参照)。

従って、I L - 6 の産生を阻害することにより、炎症性疾患を代表とする種々の病態に対する改善効果が期待される。本発明はこれらのサイトカインを対象としてその産生を抑制することにより、疾患治療薬となり得る化合物を提供するものである。

10 本発明に係る化合物の臨床応用としては、I L - 6 の産生異常、あるいはそれに対する過剰反応が病態の成因および増悪に関与すると考えられる疾患を対象とすることができる。I L - 6 産生阻害剤としては、例えば各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、  
15 キャッスルマン病、心房内粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症、固形癌 (例えば、脳腫瘍、頭頸部癌、甲状腺癌、食道癌、胃癌、大腸 (結腸、直腸) 癌、肝癌、胆嚢・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、副腎癌、神経腫瘍、神経膠腫、骨腫瘍、横紋筋肉腫、  
20 骨肉腫、軟部肉腫、好酸性肉芽腫、悪性黒色腫、皮膚癌、膠芽腫、ウィルムス腫瘍等) の予防および/または治療が挙げられる (J. Immunol., 145, 4185 (1990)、J. Exp. Med., 172, 1505 (1990)、J. Clin. Invest., 87, 739 (1991)、J. Clin. Invest., 89, 1681 (1992)、EMBO J., 13, 1189 (1994)、Hematol. Oncol. Clin. North Am., 11, 159 (1997)、Cytokines Cell Mol. Ther., 4(3), 161 (1998)、Folia Med. (Plovdiv), 41(1), 78 (1999)、JPEN J. Parenter Enteral Nutr., 23(5), S20 (1999)、J. Infect. Dis., 180(1), 10 (1999)、Am. J. Obstet. Gynecol., 176(3), 593 (1997)参照)。

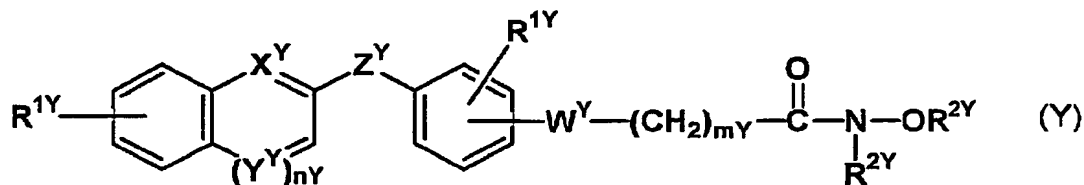
例えば、特開昭 59-46244 号明細書には、一般式 (X)



[式中、 $A^X$ は $R^X X^X_{mX}$  (ここで、 $R^X$ はフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、 $X^X$ はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、 $mX$ は0、1または2を示し、 $mX$ 個の $X^X$ は同一または異なることができる。)を示し、 $B^X$ は-CHOH-、-CH-、-O-および-CO-を示し、 $nX$ は2~10の整数を示す。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体が、抗原虫剤として有用であることが開示されている。

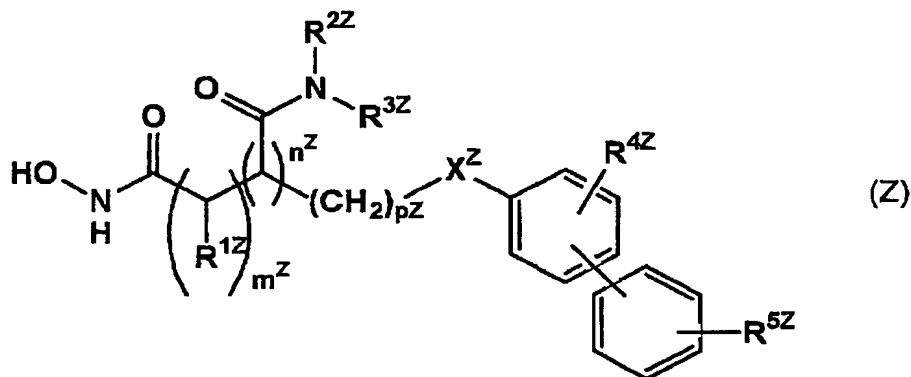
また、米国特許 4,769,461 号明細書には、一般式 (Y)



[式中、 $W^Y$ は単結合、-O-、-S-、-NR<sup>2Y</sup>-、-CH(OH)-、-NR<sup>2Y</sup>-CO-を表わし、 $X^Y$ はN、CR<sup>2Y</sup>を表わし、 $nY=0$ の場合、 $Y^Y$ はO、S、NR<sup>2Y</sup>、C(R<sup>2Y</sup>)<sub>2</sub>を表わし、 $nY=1$ の場合、 $Y^Y$ はN、CR<sup>2Y</sup>を表わし、 $Z^Y$ は-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>2Y</sup>-、-O-、-S-、-NR<sup>2Y</sup>-、-CO-、-CONR<sup>2Y</sup>-、-CHR<sup>2Y</sup>CHR<sup>2Y</sup>-、-C(R<sup>2Y</sup>)=C(R<sup>2Y</sup>)-、-C≡C-を表わし、 $R^{1Y}$ は水素、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、ハロゲンを表わし、 $R^{2Y}$ は水素、低級アルキル基を表わし、 $nY$ は0または1を表わし、 $mY$ は1~6を表わす。ただし、 $W^Y$ が単結合を表わす場合、 $mY$ は0~5を表わす。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体がシクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼを阻害することによって、抗炎症剤または抗アレルギー剤として有用であることが開示されている。

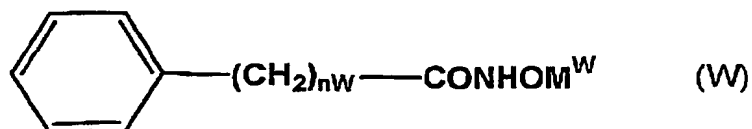
また、WO97/18188 号明細書には、一般式 (Z)



5

[式中、 $m^z$ 、 $n^z$ は独立して0または1を表わし、 $p^z$ は0～6を表わすが  
 $m^z$ 、 $n^z$ 、 $p^z$ が同時に0となることはなく、 $R^{1z}$ は水素原子、C1～6アル  
 キル、C2～6アルケニル、水酸基等を表わし、 $R^{2z}$ と $R^{3z}$ は独立して水素、  
 C1～6アルキル、フェニル、ピリジル等を表わし、 $X^z$ は存在しないか、  
 10 -O-、-NH-、-S-等を表わし、 $R^{4z}$ 、 $R^{5z}$ は独立して水素、C1～  
 6アルキル、ハロゲン、シアノ、C1～6シアノアルキル、C1～6ハロア  
 ルキル、水酸基、C1～6アルコキシを表わす。] で示される化合物がマト  
 リックスメタロプロテインナーゼおよびTNF- $\alpha$ 分泌の阻害剤として有用で  
 あることが開示されている。

15 また、米国特許 4,731,382 号明細書には、一般式 (W)



[式中、nは6～11を表わし、Mは水素またはカチオンを表わす。] で示

される化合物が 5-リポキシゲナーゼ阻害剤として有用であることが開示されている。

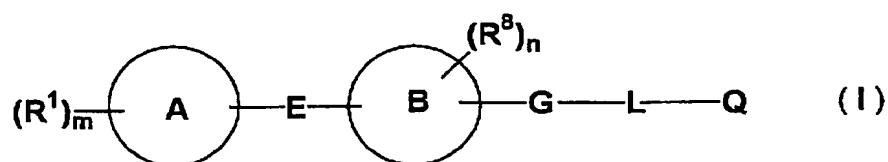
#### 発明の開示

- 5 本発明者らは、IL-6 産生阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物およびその等価体並びにそれらの非毒性塩およびプロドラッグ体が目的を達成することを見出した。

- 10 本発明の一般式 (I) で示されるアミド誘導体およびその等価体並びにそれらの非毒性塩およびプロドラッグ体は、これまで IL-6 産生阻害剤としては、全く知られていない化合物である。また、一般式 (I-1) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物および一般式 (I-2) で示されるヒドロキサム酸の等価体並びにそれらの非毒性塩およびプロドラッグ体の多くは、これまで全く知られていない新規な化合物である。

- 15 本発明は、

#### 1) 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ は

- (a) C1~8アルキル基、  
 20 (b) C2~8アルケニル基、  
 (c) C2~8アルキニル基、  
 (d) ハロゲン原子、  
 (e) ニトロ基、

- (f) シアノ基、
- (g) トリフルオロメチル基、
- (h) トリフルオロメトキシ基、
- (i)  $-OR^2$ 基、
- 5 (j)  $-SR^2$ 基、
- (k)  $-NR^3R^4$ 基、
- (l)  $-COR^5$ 基、
- (m) ケト基、
- (n) Cyc1基、
- 10 (o)  $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基またはCyc1基  
によって置換されたC1～8アルキル基、
- (p)  $-SO_2R^{10}$ 基、
- (q)  $-SOR^{10}$ 基、
- (r)  $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-OR^{11}$ 基、
- 15 (s) シアノ基、 $-SO_2R^{10}$ 基、 $-SOR^{10}$ 基、または $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-OR^{11}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、
- (t)  $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、
- (u)  $-S-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、
- (v)  $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、または $-S-(C1$
- 20  $\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、
- (w)  $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基、Cyc1基、シ  
アノ基、 $-SO_2R^{10}$ 基、 $-SOR^{10}$ 基、 $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-O$   
 $R^{11}$ 基、 $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、または $-S-(C$   
1～8アルキレン) $-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換されたC2～8アルケニル
- 25 基、または
- (x)  $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基、Cyc1基、シ



- アノ基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基、 $-\text{SOR}^{10}$ 基、 $-\text{O}-$  (C 1～8アルキレン)  $-\text{O}$   
 $\text{R}^{11}$ 基、 $-\text{O}-$  (C 1～8アルキレン)  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基、または $-\text{S}-$  (C  
 1～8アルキレン)  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基によって置換されたC 2～8アルキニル  
 基を表わし、
- 5  $\text{R}^2$ は水素原子、C 1～8アルキル基、C 2～9アシル基、またはC y c 1 基  
 を表わし、
- $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して水素原子、C 1～8アルキル基、C 2～  
 9アシル基、またはC y c 1 基を表わし、
- $\text{R}^5$ は水酸基、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 基、  
 10 またはC y c 1 基を表わし、
- $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それぞれ独立して水素原子、C 1～8アルキル基、または  
 C y c 1 基を表わし、
- $\text{R}^{10}$ はC 1～8アルキル基、またはC y c 1 基を表わし、  
 C y c 1 基は
- 15 (a) C 3～7の単環式炭素環、または  
 (b) 1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子  
 を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表わし、
- $\text{R}^{11}$ は水素原子、C 1～8アルキル基、C 2～9アシル基、またはC y c 1  
 基を表わし、
- 20  $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{13}$ は、それぞれ独立して水素原子、C 1～8アルキル基、C 2  
 ～9アシル基またはC y c 1 基を表わし、
- mは0または1～5の整数を表わし、
- Aは
- (a) 単結合、
- 25 (b) C 3～15の単環、二環または三環式炭素環、または  
 (c) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の

硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、

Eは

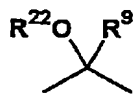
- (a) 単結合、
  - (b) C1～8アルキレン基、
  - 5 (c) C2～8アルケニレン基、
  - (d) C2～8アルキニレン基、
  - (e)  $-O-$ 、
  - (f)  $-SO_2NH-$ 基、
  - (g)  $-NH SO_2-$ 基、
  - 10 (h)  $-CONH-$ 基、または
  - (i)  $-NHCO-$ 基
- ((b)～(d)において、該アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基中の1個の飽和炭素原子は酸素原子に置き換わってもよい。)を表わし、

15 Bは

- (a) 単結合、
- (b) C5～15の単環、二環または三環式炭素環、または
- (c) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、

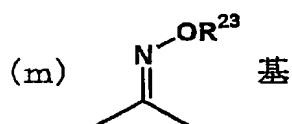
20 R<sup>8</sup>は

- (a) C1～8アルキル基、
- (b) C1～8アルコキシ基、
- (c) ハロゲン原子、
- (d) ニトロ基、
- 25 (e) シアノ基、
- (f) トリフルオロメチル基、

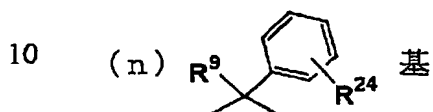
- (g) トリフルオロメトキシ基、  
 (h) 水酸基、または  
 (i) 水酸基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、  
 Eが単結合を表わす場合、 $R^1$ と $R^8$ は一緒になって、C 1～4アルキレン基  
 5 を表わしてもよく、  
 $n$ は0または1～5の整数を表わし、  
 Gは  
 (a) 単結合、  
 (b)  $-NR^{20}CO-$ 基（基中、 $R^{20}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル  
 10 基を表わす。）、  
 (c)  $-CONR^{20}-$ 基（基中、 $R^{20}$ は前記と同じ意味を表わす。）、  
 (d)  $-O-$ 基、  
 (e)  $-S-$ 基、  
 (f)  $-SO-$ 基、  
 15 (g)  $-SO_2-$ 基、  
 (h)  $-SO_2NR^{20}-$ 基（基中、 $R^{20}$ は前記と同じ意味を表わす。）、  
 (i)  $-CO-$ 基、  
 (j)  $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-NR^{23}-$ 基（基中、 $R^{23}$ は水素原子、C  
 1～8アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基を表わす。）、  
 20 (k)  $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-OC(O)NH-$ 基、  
 (1)  基  
 （基中、 $R^9$ は水素原子、水酸基、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル  
 基、C 2～8アルキニル基、またはC 1～8アルコキシ基を表わし（該C 1  
 ～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、またはC  
 25 1～8アルコキシ基はCyclic基、またはC 1～8アルコキシ基で置換され

てもよい。)、

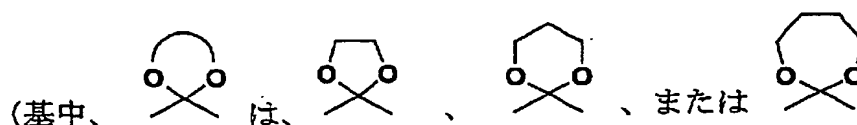
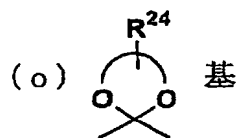
- $R^{22}$ は水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、C1～8アルコキシ基で置換されたC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基で置換されたC2～8アルケニル基、C1～8アルコキシ基で置換されたC2～8アルキニル基、またはCyc1基で置換されたC2～8アルコキシアルキル基を表わす。)、



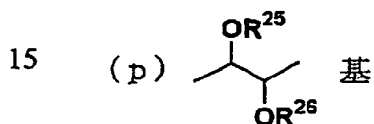
(基中、 $R^{23}$ は水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、またはC2～8アルコキシアルキル基を表わす。)、



(基中、 $R^{24}$ は $R^1$ と同じ意味を表わし、 $R^9$ は前記と同じ意味を表わす。)、



を表わし、 $R^{24}$ は前記と同じ意味を表わす。)、または



(基中、 $R^{25}$ および $R^{26}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、またはC2～8アルコキシアルキル基を表わす。))を表わし、

Lは

- 20 (a) C1～8アルキレン基、

(b) C 2～8 アルケニレン基、

(c) C 2～8 アルキニレン基、

(d) - (C 2～8 アルケニレン) - (C 2～8 アルキニレン) - 基、または

5 (e) - (C 2～8 アルキニレン) - (C 2～8 アルケニレン) - 基

((a) ～ (e) において、該アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基中の 1 個または 2 個の飽和炭素原子は、1 個または 2 個の -CO-NH- 基、-NHCO- 基、-CO- 基、-S- 基、-SO- 基、-SO<sub>2</sub>- 基、-O- 基、-SO<sub>2</sub>NH- 基、-NH-SO<sub>2</sub>- 基、フェニレン基、C 3～

10 8 シクロアルキレン基、またはチエニレン基に置き換わってもよく、これらのアルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基は以下の置換基を有してもよい：

(a) C 1～8 アルコキシ基、

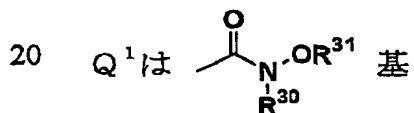
(b) 水酸基、

15 (c) C 1～4 アルコキシ基で置換された C 1～4 アルコキシ基、

(d) C y c l 基、

(e) C 1～4 アルキル基、または C 1～4 アルコキシ基によって置換された C y c l 基) を表わし、

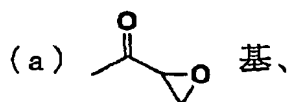
Q は、Q<sup>1</sup>、または Q<sup>2</sup> を表わし、



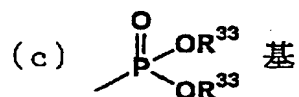
(基中、R<sup>30</sup> は水素原子、または C 1～8 アルキル基を表わし、R<sup>31</sup> は水素原子、C 1～8 アルキル基、または C 2～8 アルコキシアルキル基を表わす。)

を表わし、

Q<sup>2</sup> は

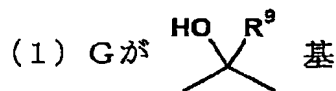


(b)  $-SR^{32}$  基 (基中、 $R^{32}$  は水素原子、C1～8アルキル基、または  $-C(O)-C1～8$  アルキル基を表わす。)、



- 5 (基中、 $R^{33}$  は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、または  
 (d)  $-C(O)NR^{34}R^{35}$  基 (基中、 $R^{34}$  は水素原子、またはC1～8アルキル基を表わし、 $R^{35}$  は水素原子、C1～8アルキル基、または  $NR^{36}R^{37}$  基 (基中、 $R^{36}$  および  $R^{37}$  はそれぞれ独立して、水素原子、またはC1～8アルキル基を表わす。) を表わす。) を表わす。

10 ただし、

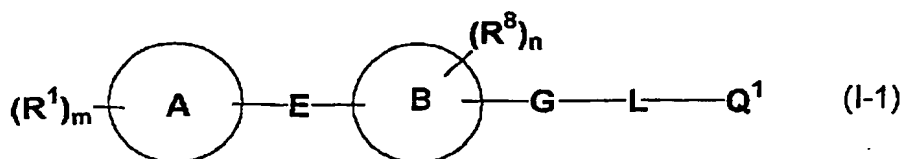


(基中、 $R^9$  は前記と同じ意味を表わす。) であり、Lが無置換のテトラメチレン基であり、かつEが単結合、 $-CH=CH-$ 基、または $-CH\equiv CH-$ 基であるとき、Qは $Q^1$ を表わさず、かつ

- 15 (2) A、E、およびBが同時に単結合を表わすことはない。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、その等価体、それらの非毒性塩またはプロドラッグ体を有効成分として含有するIL-6産生阻害剤、

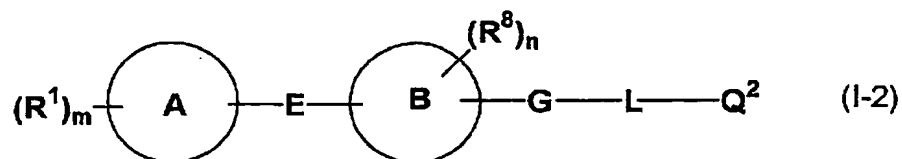
2) 一般式 (I-1)



- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される、新規なヒドロキサム酸誘導体化合物、それらの非毒性塩、またはそれらのプロドラッグ

グ体、

3) 一般式 (I-2)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される、新規なヒドロキサム酸誘導体化合物の等価体およびその非毒性塩、および
- 4) それらの製造方法に関する。

#### 発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

- 例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l、
- (+)、(-) 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本明細書中、C 1～4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～8 アルケニル基とは、二重結合を 1～3 個有する C 2

～8 アルケニル基を意味し、具体的にはエテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、ヘプタトリエニル、オクテニル、オクタジエニル、オクタトリエニル基およびそれらの異性体である。

- 5 本明細書中、C 2～8 アルキニル基とは、三重結合を1～3個有するC 2～8 アルキニル基を意味し、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、ヘプタトリイニル、オクチニル、オクタジイニル、オクタトリイニル基およびそれらの異性体である。

- 10 本明細書中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中、C 1～4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

- 15 本明細書中、C 1～8 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～4 アルケニレン基とは、二重結合を1～2個有するC 2～4 アルケニレン基を意味し、具体的にはエテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン基およびそれらの異性体である。

- 20 本明細書中、C 2～8 アルケニレン基とは、二重結合を1～2個有するC 2～8 アルケニレン基を意味し、具体的にはエテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン基およびそれらの異性体である。

- 25 本明細書中、C 2～4 アルキニレン基とは、三重結合を1～2個有するC 2～8 アルキニレン基を意味し、具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブ



チニレン、ブタジイニレン基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 2～8 アルキニレン基とは、三重結合を1～2個有するC 2～8 アルキニレン基を意味し、具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～9 アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル基およびそれらの異性体である。

- 10 本明細書中、C 1～4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。


本明細書中、C 1～8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。


- 15 本明細書中、C 2～8 アルコキシアルキル基とは、C 2～C 9 アルキル基のうち、末端以外の炭素原子が酸素原子に置き換わった基およびそれらの異性体である。例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、ヘプチルオキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチル、ペンチルオキシエチル、ヘキシルオキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、プロポキシプロピル、ブトキシプロピル、ペンチルオキシプロピル、メトキシブチル、エトキシブチル、プロポキシブチル、ブトキシブチル、メトキシペンチル、エトキシペンチル、プロポキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシヘキシル、メトキシヘプチル基およびそれらの異性体が挙げられる。

本明細書中、C 1～4 アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、

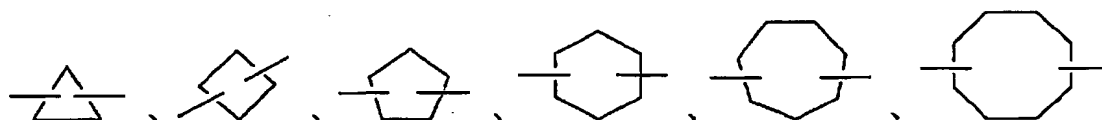
エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル  
5 基である。

本明細書中、フェニレン基とは、ベンゼンから2本結合手が出ているもの、すなわち、 を意味する。

本明細書中、チエニレン基とは、チオフェンから2本結合手が出ているもの、すなわち、 を意味する。

10 本明細書中、C 3～8シクロアルキレン基とは、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロオクチルから2本結合手が出ているもの、すなわち、



を意味する。

15 本明細書中、C 3～7の単環式炭素環とは、C 3～7の単環式芳香族炭素環、その一部が飽和した炭素環およびすべてが飽和した炭素環を意味する。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環等  
20 が挙げられる。

本明細書中、1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環とは、1～4個の窒素原子、1個

- の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロア  
リールおよびその一部またはすべてが飽和したものを意味する。例えば、ピ  
ロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジ  
ン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、
- 5   ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、  
チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、  
オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキ  
サジアゼピン、チアジアゾール、チアアジン、チアジアジン、チアアゼピン、  
チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、
- 10   ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、  
テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダ  
ジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピ  
リダジン、ジヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロアゼピン、  
テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロ
- 15   ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエ  
ン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テ  
トラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾー  
ル、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロ  
チアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒ
- 20   ドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサ  
アジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テト  
ラヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチ  
アアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラ  
ヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。
- 25   本明細書中、C 3～15の単環、二環、三環式炭素環とは、C 3～15の  
単環、二環、三環式芳香族炭素環、その一部が飽和した炭素環およびすべて

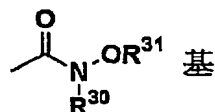
が飽和した炭素環を意味する。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレイン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロフルオレン、パーヒドロフェナントレイン、パーヒドロアントラセン、パーヒドロアセナフチレン、パーヒドロビフェニレン環等が挙げられる。

本明細書中、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環、三環式ヘテロ環とは、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環、三環式ヘテロアリールおよびその一部またはすべてが飽和したものを意味する。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジャゾール、チアアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、ピロリン、ピロリジン、

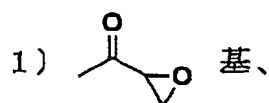
- イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサアジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシン

- ノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチア
- 5 アジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、インドロオキサアゼピン、インドロテトラヒドロオキサゼピン、インドロオキサジアゼピン、インドロテトラヒドロオキサジアゼピン、インドロチアアゼピン、インドロテトラヒドロチアアゼピン、インドロチアジアゼピン、インドロテトラヒドロチア
- 10 ロジアゼピン、インドロテトラヒドロロジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアアジアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、
- 15 テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、1, 3-ジオキサインダン、1, 4-ジオキソテトラヒドロナフタレン環等が挙げられる。

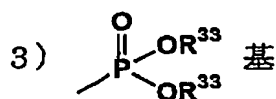
本発明化合物のうち、ヒドロキサム酸の等価体としては、



- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される基の代わりに







- 2)  $-\text{SR}^{32}$  基 (基中、 $\text{R}^{32}$  は前記と同じ意味を表わす。)、



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または

4)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$  基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される基を有する化合物またはその非毒性塩を表わす。

- 5 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側 (すなわち  $\alpha$ -配置) に結合していることを表わし、 は紙面の手前側 (すなわち  $\beta$ -配置) に結合していることを表わし、 は  $\alpha$ -、 $\beta$ -またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

- 10 本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

- 本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) が挙げられる。

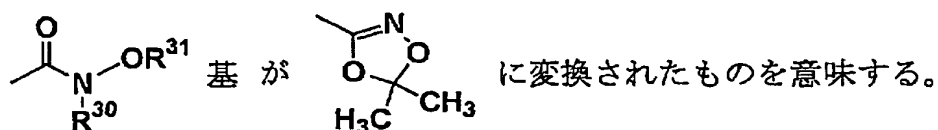
- 25 本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアル

カリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げら

5 れる。

さらに、本発明のプロドラッグ体とは、一般式（I）中の



本明細書中、 $R^1$ として好ましくは、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、  
 C1～8アルコキシ基、シアノ基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、  
 10  $-COR^6$ 基、または $-NR^3R^4$ 基、 $-OR^2$ 基もしくはCyc1基によって  
 置換されたC1～8アルキル基であり、さらに好ましくはC1～4アルキル  
 基、ハロゲン原子、シアノ基、C1～4アルコキシ基、または置換されたC  
 1～4アルキル基である。

本明細書中、Aとして好ましくは、単結合、C3～10の単環または二環  
 15 式炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または  
 1～2個の硫黄原子を含む5～10員の単環または二環式ヘテロ環であり、  
 さらに好ましくは、単結合、C5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒  
 素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～  
 10員の単環または二環式ヘテロ環である。

20 Aとして特に好ましくは、単結合、ベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、  
 モルホリン、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ  
 イミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン環である。

本明細書中、Eとして好ましくは、単結合、C1～4アルキレン基、C2  
 ～4アルケニレン基、C2～4アルキニレン基（該アルキレン、アルケニレ  
 25 ン、アルキニレン中、一つの飽和炭素原子は酸素原子に置き換わってもよい。）、

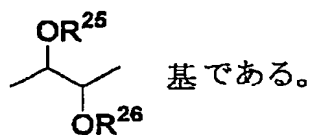
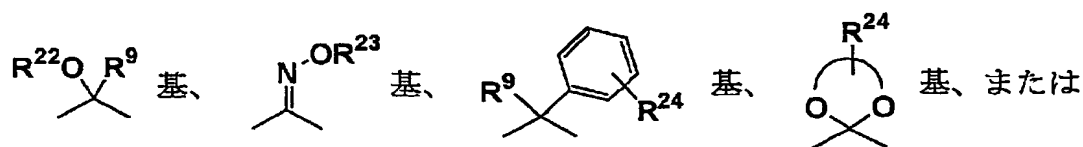


—NHC(O)—基、—SO<sub>2</sub>NH—基、酸素原子であり、さらに好ましくは、単結合、C1～3アルキレン基、C2～3アルケニレン基、飽和炭素原子の一つが酸素原子に置き換わってもよいC2～4アルキニレン基、—NHC(O)—基、—C(O)NH—基、—SO<sub>2</sub>NH—基、酸素原子である。

- 5 本明細書中、Bとして好ましくは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～15員の単環または二環式ヘテロ環であり、さらに好ましくは、C5～10の単環または二環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10
- 10 員の単環または二環式ヘテロ環である。

Bとして特に好ましくは、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール環である。

- 本明細書中、Gとしては定義されたすべてが好ましいが、特に好ましくは、
- 15 単結合、—CONR<sup>20</sup>—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>—基、—CO—基、—(C1～4アルキレン)—NR<sup>23</sup>—基、



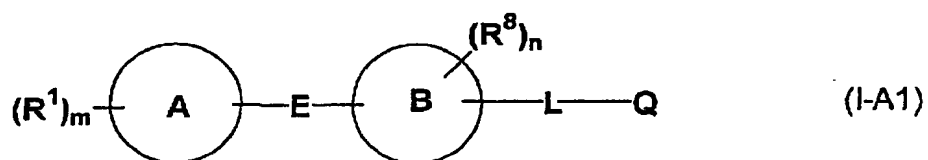
- 本明細書中、Lとして好ましくは、C1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基、またはC2～8アルキニレン基であり、より好ましくはC2～6アルキレン基、C2～6アルケニレン基、またはC2～6アルキニレン基である。
- 20

Lのうち好ましいアルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基中、1  
 または2の飽和炭素原子は—CO(NH)—基、—NHC(O)—基、—S  
 —基、—S(O)—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基、—SO<sub>2</sub>NH—基、—NH  
 SO<sub>2</sub>—基、フェニレン基、C3～8シクロアルキレン基、またはチエニレン  
 5 基に置き換わってもよく、これらのアルキレン基、アルケニレン基、アルキ  
 ニレン基はCyc1基によって置換されていてもよい。

本明細書中、Qとして好ましくはQ<sup>1</sup>またはQ<sup>2</sup>であり、特に好ましくはQ<sup>1</sup>  
 である。

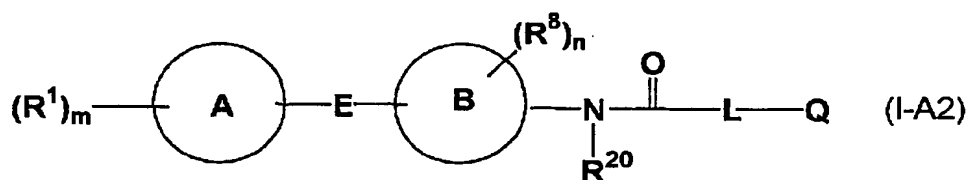
具体的には、実施例に記載した化合物のほかに、

10 一般式 (I-A1)



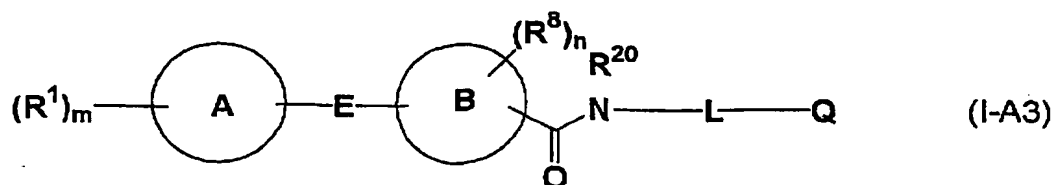
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A2)



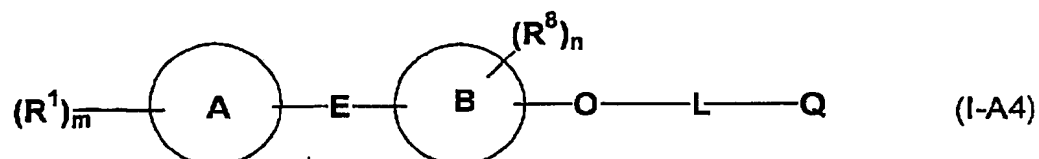
15 (すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A3)



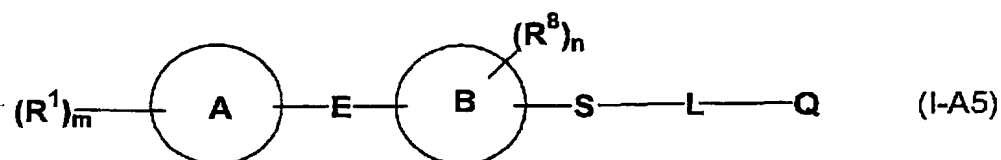
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A4)



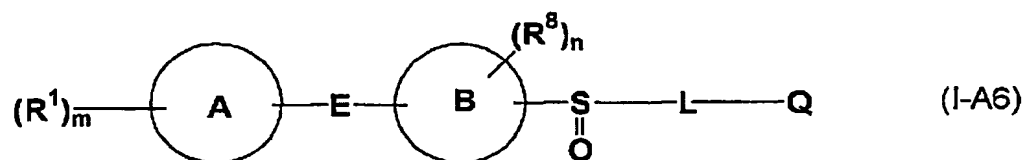
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

5 一般式 (I-A5)



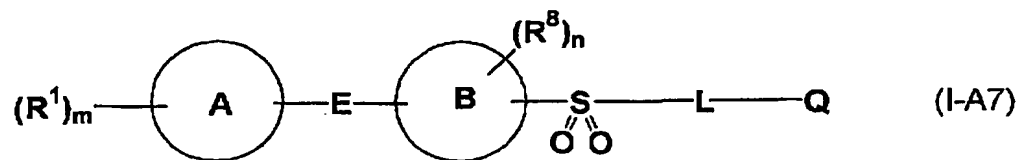
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A6)



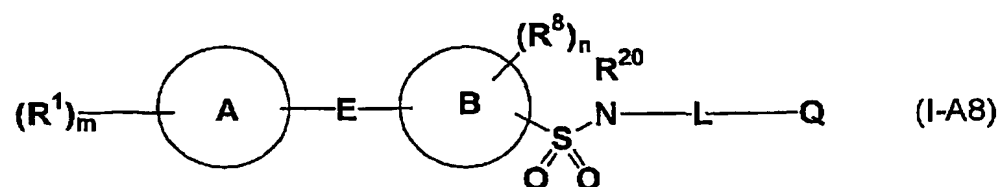
10 (すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A7)



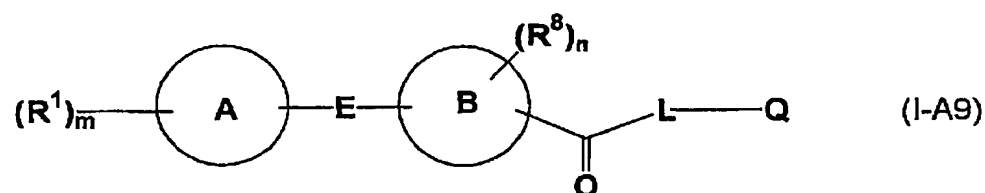
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A8)



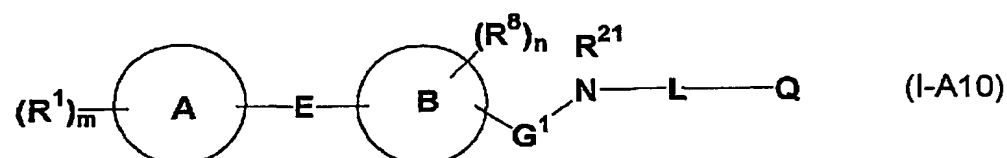
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A9)



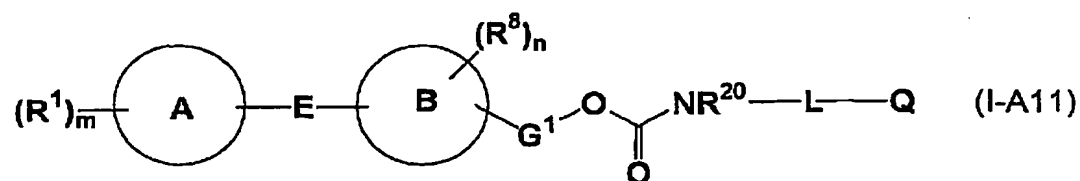
5 (すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A10)



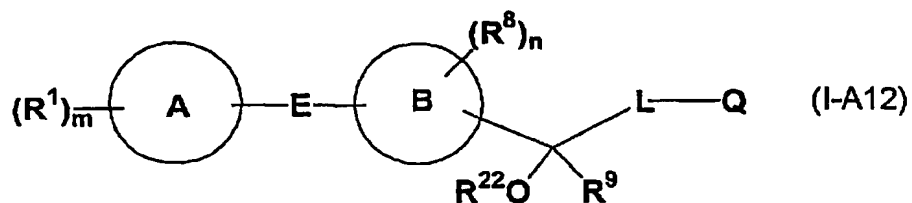
(式中、G<sup>1</sup>はC 1～4アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

10 一般式 (I-A11)



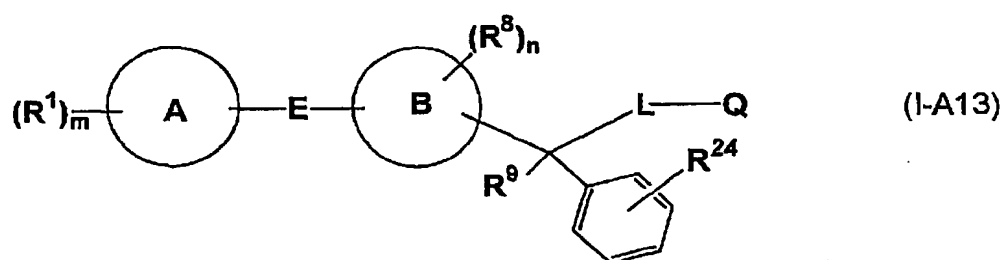
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A12)



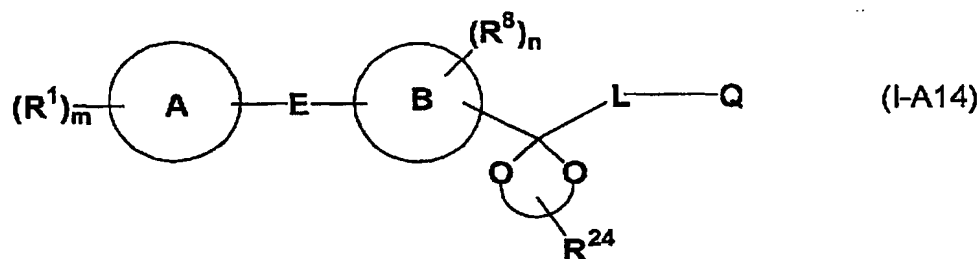
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A13)



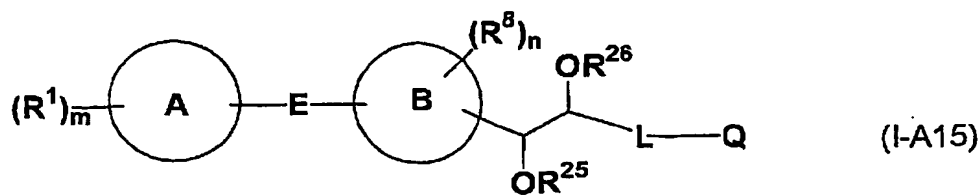
5 (すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A14)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-A15)

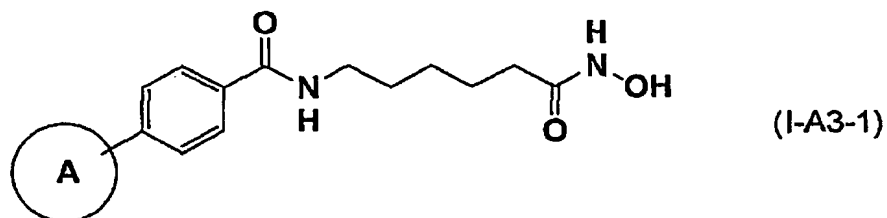


10

(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が好ましい。

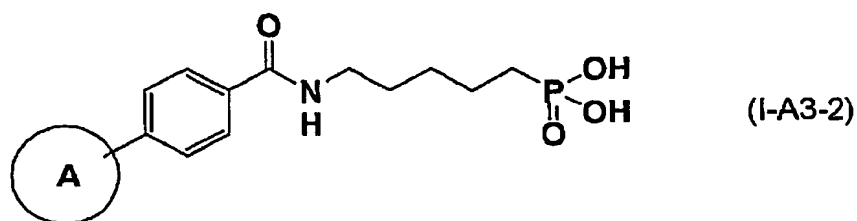
また、以下の表 1～表 5 に記載した化合物も好ましい。

表 1



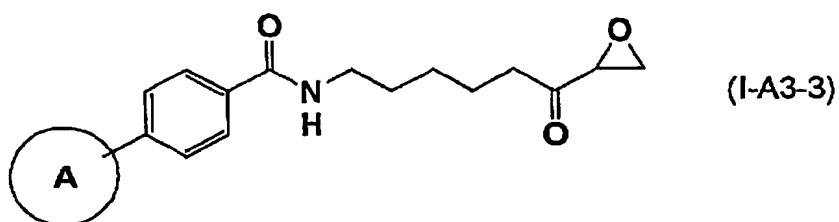
No.	A	No.	A
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9			
10			

表 2



No.	A	No.	A
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9			
10			

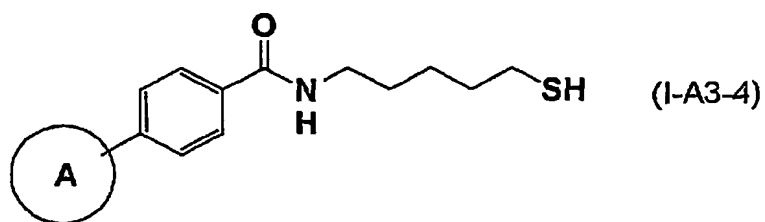
表 3



No.	A	No.	A
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9			
10			

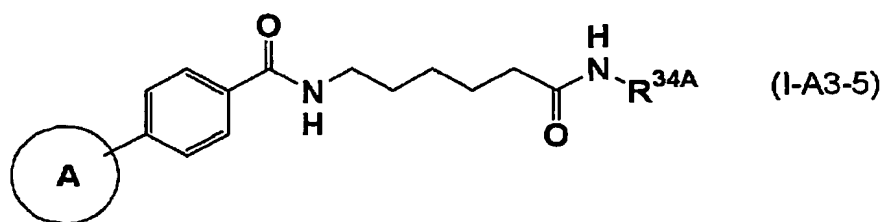


表 4



No.	A	No.	A
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9			
10			

表 5

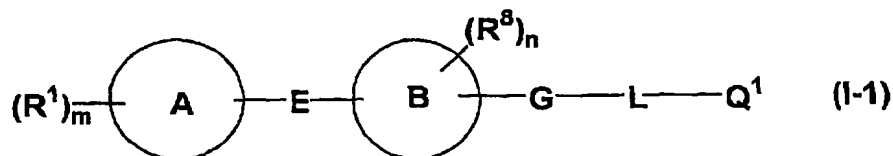
(R<sup>34A</sup> は NH<sub>2</sub> または水素原子)

No.	A	No.	A
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9			
10			

[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法によって製造することができる。

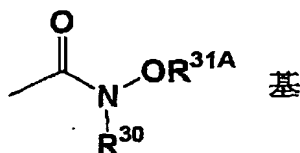
(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、一般式 (I-1)



5

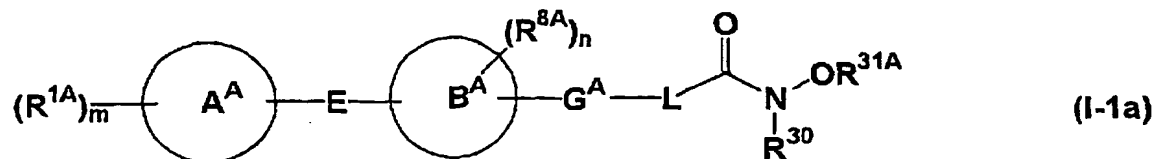
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体は、以下の方法または実施例に記載した方法によって製造することができる。

(1-a) 一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 $\text{Q}^1$ が



10

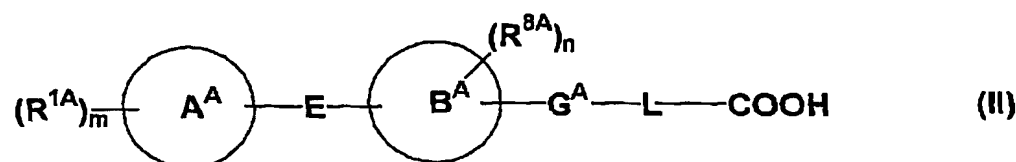
(基中、 $\text{R}^{31\text{A}}$ は $\text{R}^{31}$ と同じ意味を表わすが、水素原子は表わさないものとし、 $\text{R}^{30}$ は前記と同じ意味を表わす。) であり、かつ $\text{R}^1$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{G}$ のいずれもアミノ基、カルボキシル基、チオール基を含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1a)



15

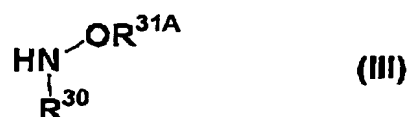
(式中、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{A}^{\text{A}}$ 、 $\text{B}^{\text{A}}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}}$ 、 $\text{G}^{\text{A}}$ 、 $\text{R}^{31\text{A}}$ はそれぞれ $\text{R}^1$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{R}^{31}$ と同じ意味を表わすが、いずれもアミノ基、カルボキシル基、チオ

ール基を含有する基を表わさないものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるカルボン酸

### 5 誘導体と一般式 (III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキシアミン誘導体をアミド化反応に付することによって製造することができる。

このアミド化反応は公知であり、例えば、

- 10 (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アミンと不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等)
- 15
- 20

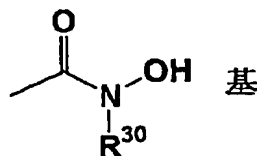
中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃の温度で反応させることにより行なうこともできる。

（2）混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中  
5 または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミン  
10 と0～40℃で反応させることにより行なわれる。

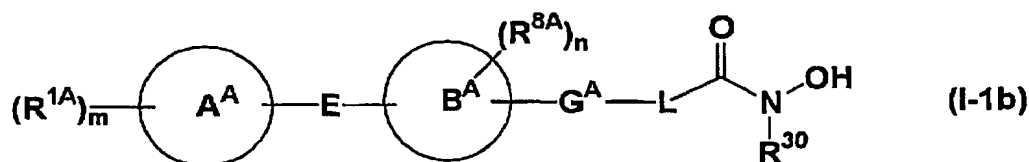
（3）縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下  
15 または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシ  
20 ベンズトリアゾール（HOBt）の存在下または非存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

（1-b）一般式（I-1）で示される化合物のうち、 $Q^1$ が



(式中、 $R^{30}$ は前記と同じ意味を表わす。)であり、 $R^1$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $R^8$ 、 $G$ のいずれもアミノ基、カルボキシル基、チオール基を含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1b)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の (1-b-1) または (1-b-2) に示される方法によって製造することができる。

(1-b-1) 一般式 (I-1b) で示される化合物は、一般式 (I-1a) で示される化合物をヒドロキサム酸の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- このヒドロキサム酸の保護基の脱保護反応は公知であり、例えば
- (1) アルカリ条件下での脱保護反応、
  - (2) 酸性条件下での脱保護反応、
  - (3) 加水素分解を用いる脱保護反応、等が挙げられる。

15

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用い

20

て、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）  
5 もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

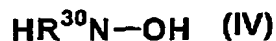
(3) 加水素分解を用いる脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トル  
10 エン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～20  
15 0℃の温度で行なわれる。

本発明においてヒドロキサム酸の保護基の脱保護反応とは、当業者には容易に理解できる一般的な脱保護反応、例えばアルカリ条件下での脱保護反応、酸条件下での脱保護反応、加水素分解を用いる脱保護反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造する  
20 ことができる。

当業者には容易に理解できることであるが、ヒドロキサム酸の保護基としては $t$ -ブチル基、 $-C(CH_3)_2-OCH_3$ およびベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition,  
25 Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

(1-b-2) 一般式 (I-1b) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化

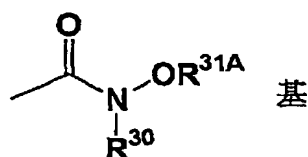
合物と一般式 (IV)



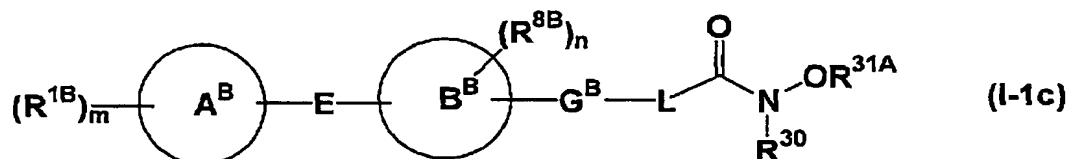
(式中、 $\text{R}^{30}$ は前記と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキシアミン誘導体をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

5 このアミド化反応は、(1-a) 記載の方法と同様に行なわれる。

(1-c) 一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 $\text{Q}^1$ が

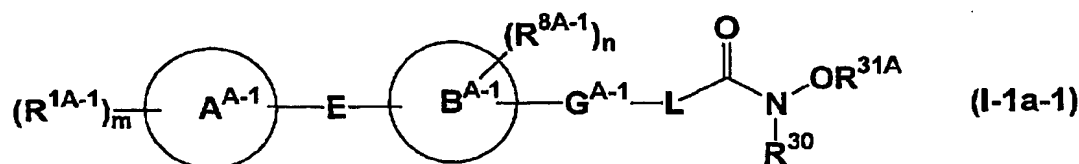


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) であり、かつ $\text{R}^1$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{G}$ のうち少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1c)



(式中、 $\text{R}^{1B}$ 、 $\text{A}^B$ 、 $\text{B}^B$ 、 $\text{R}^{8B}$ 、 $\text{G}^B$ はそれぞれ $\text{R}^1$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{G}$ と同じ意味を表わすが、少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を表わすものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-1a) で示される化合物中、 $\text{R}^{1A}$ 、 $\text{A}^A$ 、 $\text{B}^A$ 、 $\text{R}^{8A}$ 、 $\text{G}^A$ のうち少なくとも一つが保護されたアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1a-1)





- (式中、 $R^{1A-1}$ 、 $A^{A-1}$ 、 $B^{A-1}$ 、 $R^{8A-1}$ 、 $G^{A-1}$ はそれぞれ $R^{1A}$ 、 $A^A$ 、 $B^A$ 、 $R^{8A}$ 、 $G^A$ と同じ意味を表わすが、少なくとも一つが保護されたアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

- 10 チオール基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、アセトアミドメチル基、トリフェニルメチル基、アセチル基等が挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、アリル基等が挙げられる。

- 15 アミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できるものであれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

アミノ基、チオール基またはカルボキシル基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

- 20 (1) アルカリ条件下での脱保護反応、  
 (2) 酸性条件下での脱保護反応、  
 (3) 加水素分解を用いる脱保護反応、  
 (4) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。  
 (1) ~ (3) の反応は、前記したヒドロキサム酸の保護基の脱保護反応と

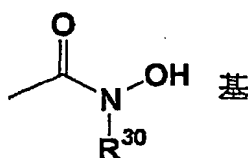
同様に行なうことができる。

(4) に示す方法を具体的に説明すると、

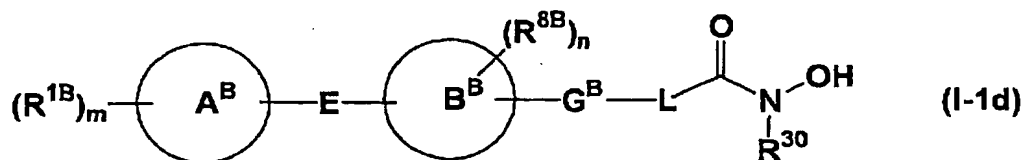
金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等）中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、ジメドン等）および／または有機酸（酢酸等）の存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）錯体等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

10 (1-d) 一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 $Q^1$ が

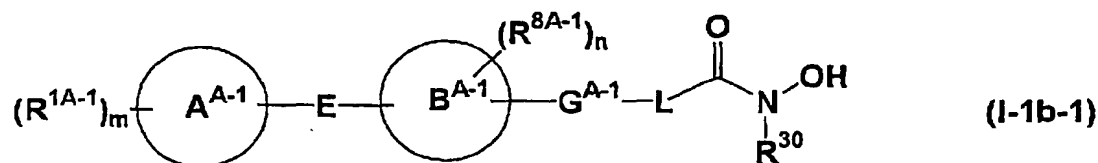


(基中、 $R^{30}$ は前記と同じ意味を表わす。) であり、かつ  $R^1$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $R^8$ 、 $G$ のうち少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含むする基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1d)



15

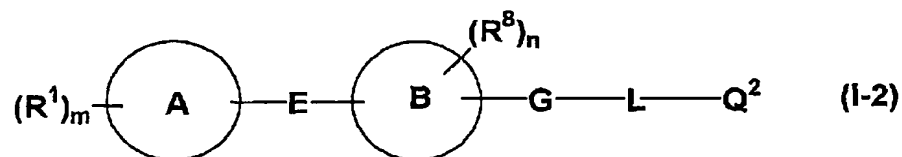
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
1) 一般式 (I-1b) で示される化合物中、 $R^1$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $R^8$ 、 $G$ のうち少なくとも一つが保護されたアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含むする基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1b-1)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミノ基、チオール基またはカルボキシ基の保護基の脱保護反応に付すか、  
2) 一般式 (I-1c) で示される化合物をヒドロキサム酸の保護基の脱保護反  
5 応に付することによって製造することができる。

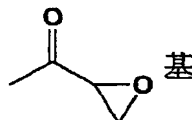
1) の脱保護反応は、(I-1b-1) に示す方法と同様に、また 2) の脱保護反応は (I-1c) に示す方法と同様に行なうことができる。

(2) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、一般式 (I-2)

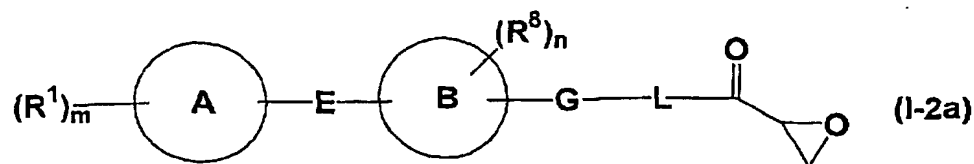


- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸誘導体の等価体は、以下の方法または実施例に記載した方法によって製造することができる。

(2-a) 一般式 (I-2) で示される化合物のうち、 $Q^2$ が

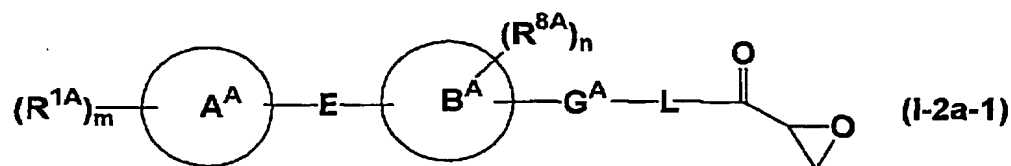


- 15 である化合物、すなわち一般式 (I-2a)

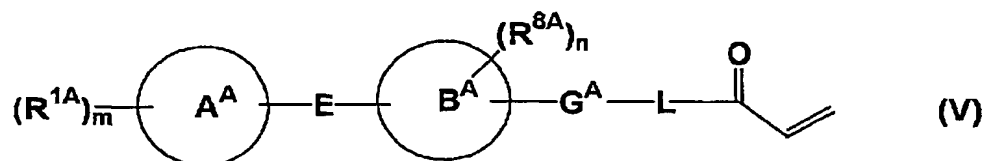


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるエポキシド誘導体は、以下の方法によって製造することができる。

- (2-a-1) 一般式 (I-2a) で示される化合物のうち、 $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、Gのうちいずれもアミノ基、チオール基、カルボキシル基を含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-2a-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (V)

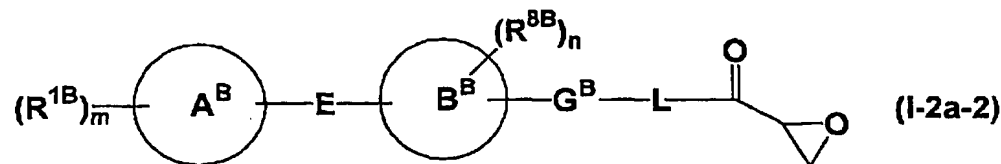


- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエポキシ化反応に付すことによって製造することができる。

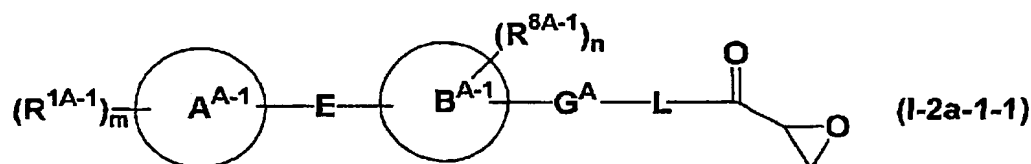
- エポキシ化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒（エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）、ハロゲン系溶媒（クロロホルム、ジクロロホルムメタン等）、ベンゼン等）中、塩基（N-ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド（トリトンB；登録商標）、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等）および過酸化アルコール（3-クロロ過安息香酸、t-ブチルペルオキシド等）の存在下、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ の温度で行なうことができる。

- (2-a-2) 一般式 (I-2a) で示される化合物のうち、 $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、Gのうち少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有
- 20

する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2a-2)



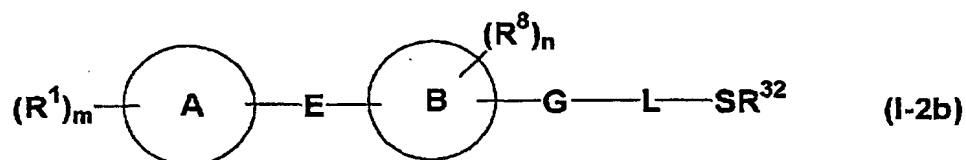
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
一般式 (I-2a-1) で示される化合物中、 $R^{1A}$ 、 $A^A$ 、 $B^A$ 、 $R^{8A}$ 、 $G^A$ のうち少  
5 なくとも一つが保護されたアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含  
有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2a-1-1)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をア  
ミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すこと  
10 によって製造することができる。

この脱保護反応は、(1-b-1) に示す方法と同様に行なうことができる。

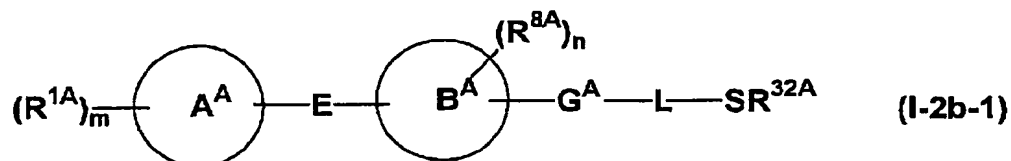
(2-b) 一般式 (I-2) で示される化合物のうち、 $Q^2$ が $SR^{32}$  (基中、  
 $R^{32}$ は前記と同じ意味を表わす。) である化合物、すなわち一般式 (I-2b)



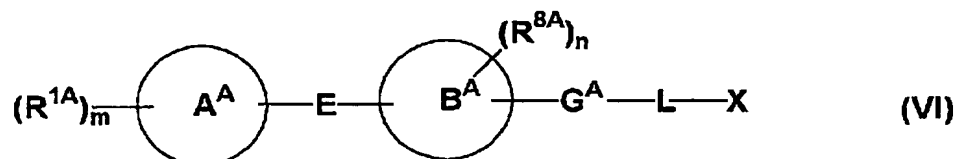
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるチオール誘  
導体は、以下の方法によって製造することができる。

(2-b-1) 一般式 (I-2b) で示されるチオール誘導体のうち、 $R^1$ 、 $A$ 、 $B$ 、

R<sup>8</sup>、Gのうちいずれもアミノ基、チオール基、カルボキシル基を含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-2b-1)



- (式中、R<sup>32A</sup>はR<sup>32</sup>と同じ意味を表わすが、水素原子は表わさないものとし、  
5 その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VI)



(式中、Xはハロゲン原子やトシル基等の脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (VII)

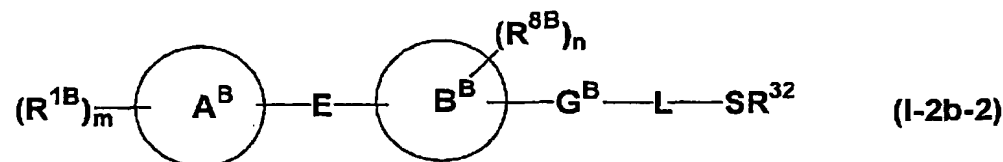


- 10 (式中、Gはカリウム、ナトリウム等のアルカリ金属を表わし、R<sup>32A</sup>は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

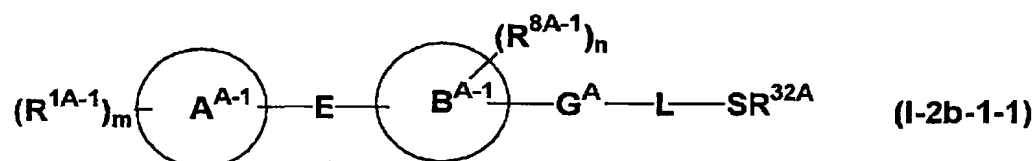
この反応は、不活性有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルアセトアミド、ハロゲン系溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン等) 等) 中、チオール体のアルカリ金属体 (アセチルチオカリウム、アセチルチオナトリウム等) の存在下、0℃～60℃で行なうことができる。

(2-b-2) 一般式 (I-2b) で示されるチオール誘導体のうち、R<sup>1</sup>、A、B、R<sup>8</sup>、Gのうち少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基

を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2b-2)



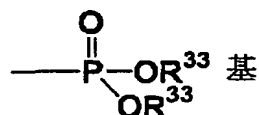
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
一般式 (I-2b-1) で示される化合物中、 $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、Gのうち少なく  
5 とも一つが保護されたアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有す  
る基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2b-1-1)



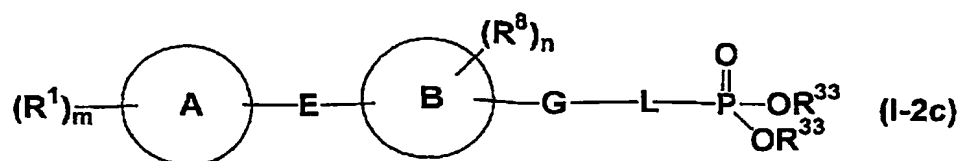
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をア  
ミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すこと  
10 によって製造することができる。

この脱保護反応は、(1-b-1) に示す方法と同様に行なうことができる。

(2-c) 一般式 (I-2) で示される化合物のうち、 $Q^2$ が

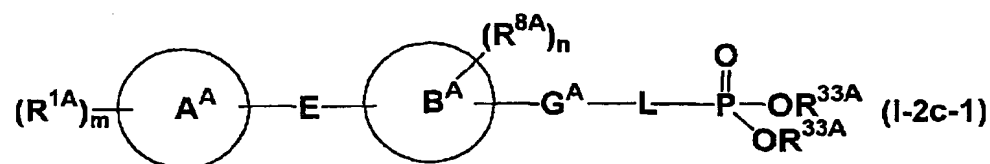


(基中、 $R^{33}$ は前記と同じ意味を表わす。) である化合物、すなわち一般式  
15 (I-2c)

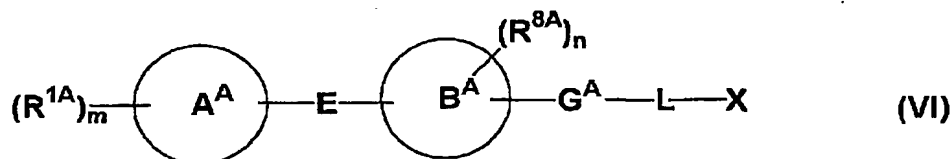


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるホスホン酸誘導体は、以下に示す方法によって製造することができる。

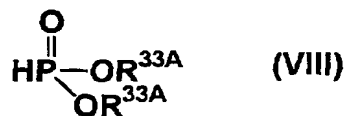
- (2-c-1) 一般式 (I-2c) で示されるホスホン酸誘導体のうち、 $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、Gがいずれもアミノ基、チオール基、カルボキシル基を含有する基を表わさず、かつ $R^{33}$ が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-2c-1)



(式中、 $R^{33A}$ は $R^{33}$ と同じ意味を表わすが、水素原子は表わさないものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VI)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VIII)



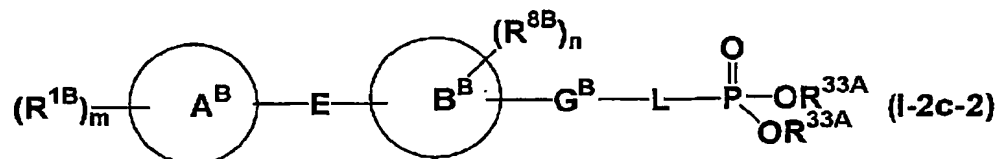
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

- 15 この反応は、塩基 (水素化ナトリウム、ブチルリチウム等) 存在下、不活性有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等) 中で  $0^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$  の温度で行なうことができる。



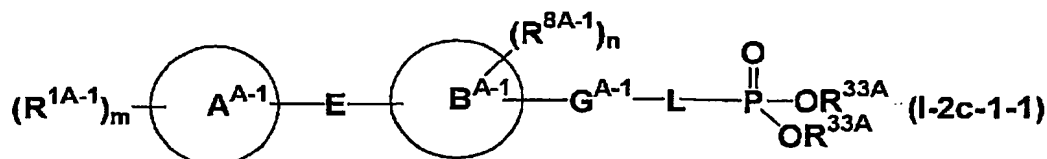
(2-c-2) 一般式 (I-2c) で示される化合物のうち、 $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、G の少なくとも一つが保護されていないアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わし、かつ  $R^{33}$  が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-2c-2)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-2c-1) で示される化合物のうち、少なくとも一つの保護されたアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2c-1-1)

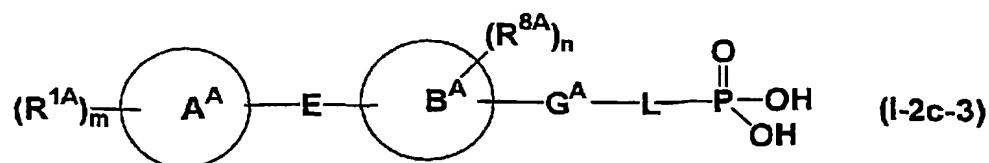
10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

この脱保護反応は、(1-b-1) に示す方法と同様に行なうことができる。

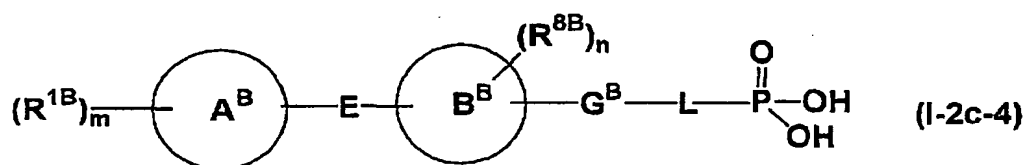
15 (2-c-3) 一般式 (I-2c) で示される化合物のうち、 $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、G がいずれもアミノ基、チオール基、カルボキシル基を含有する基を表わさず、かつ  $R^{33}$  が水素原子を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2c-3)



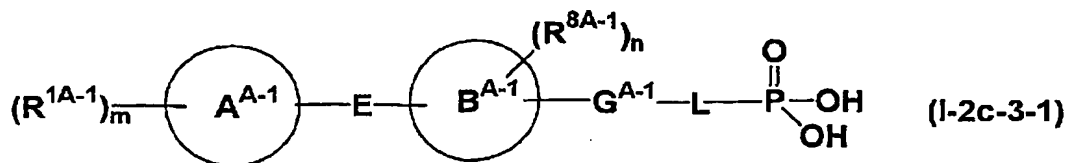
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-2c-1) で示される化合物をホスホノ基の保護基の脱保護反応に付することによって製造することができる。

- ホスホノ基の保護基の脱保護反応は、不活性有機溶媒（アセトニトリル、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）、ハロゲン系溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン等）等）中、ヨウ化トリメチルシラン（ヨウ化ナトリウムおよび塩化トリメチルシランまたは臭化トリメチルシランを用いて系中でヨウ化トリメチルシランを発生させてもよい。）の存在下、0℃～60℃の温度で行なうことができる。

- 10 (2-c-4) 一般式 (I-2c) で示される化合物のうち、保護されていないホスホノ基を有し、かつ  $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、Gのうち少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2c-4)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
1) 一般式 (I-2c-3) で示される化合物のうち  $R^{1A}$ 、 $A^A$ 、 $B^A$ 、 $R^{8A}$ 、 $G^A$ のうち少なくとも一つが保護されたアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2c-3-1)



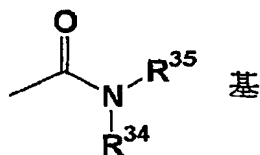
- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をア

ミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すか、  
または

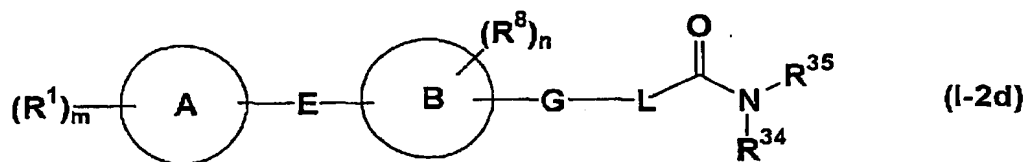
2) 一般式 (I-2c-2) で示される化合物をホスホノ基の保護基の脱保護反応に  
付することによって製造することができる。

5 1) の反応は、(1-b-1) に示す方法と同様に、また 2) の反応は (2-c-3)  
に示す方法と同様に行なうことができる。

(2-d) 一般式 (I-2) で示される化合物のうち、 $Q^2$ が

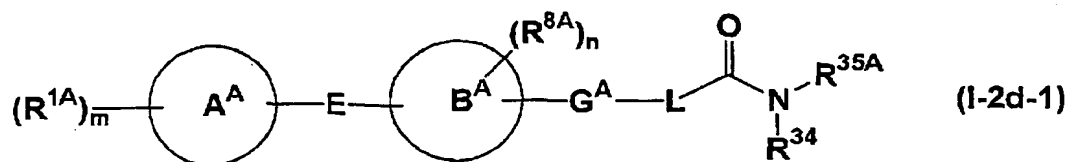


(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である化合物、すなわ  
10 ち一般式 (I-2d)



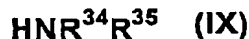
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるアミド誘導  
体は、以下の方法によって製造することができる。

(2-d-1) 一般式 (I-2d) で示される化合物のうち、 $R^1$ 、A、B、 $R^8$ 、G  
15 のいずれもアミノ基、チオール基、カルボキシル基を含有する基を表わさな  
い化合物、すなわち一般式 (I-2d-1)



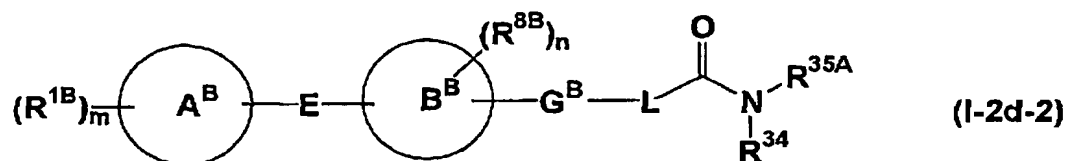
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

一般式 (II) で示されるカルボン酸誘導体と一般式 (IX)

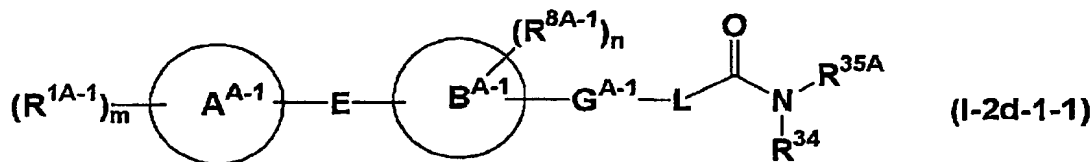


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるアミン誘導体をアミド化反応に付することによって製造することができる。

- 5 このアミド化反応は、(1-a) に示す方法と同様に行なうことができる。
- (2-d-2) 一般式 (I-2d) で示される化合物のうち、 $\text{R}^1$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{G}$ のうち少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2d-2)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-2d-1) で示される化合物のうち、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{A}^{\text{A}}$ 、 $\text{B}^{\text{A}}$ 、 $\text{G}^{\text{A}}$ のうち少なくとも一つがアミノ基、チオール基またはカルボキシル基を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2d-1-1)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付することによって製造することができる。

この脱保護反応は、(1-b-1) に示す方法と同様に行なうことができる。

一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV)、一般式 (V)、一般式 (VI)、

一般式 (VII) および一般式 (VIII) で示される化合物は公知であるか、または公知の方法によって製造することができる。公知の方法としては、例えば、実施例に示す方法が挙げられる。

5 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

10 本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体が公知であるか、または公知の方法によって製造することができる。

#### [薬理活性]

本発明化合物が IL-6 産生阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

15 (1) A549細胞からの IL-6 産生に対する阻害活性測定

#### [実験方法]

1.5 × 10<sup>4</sup>個のヒト肺上皮由来細胞株 A549細胞を 100 μl の 0.5% ウシ胎児血清 (以下、FBS と略記する。) 添加ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に懸濁し、96 ウェルマイクロプレート中で一昼夜の培養後、  
20 ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した種々の濃度の被検化合物 20 μl および無血清 DMEM に溶解した 12.5 ng/ml の濃度の腫瘍壊死因子-α (TNF-α (Genzyme 社、カタログ番号 TNF-H)) 80 μl を添加した。24 時間の培養後、100 μl の培養上清を回収し、産生した IL-6 量を酵素結合免疫ソルベントアッセイ (ELISA) 法 (R&D Systems  
25 社、カタログ番号 D6050) にて測定し、被検化合物の阻害活性を算出し、50% 産生阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。例えば、実施例 2 化合物の IC<sub>50</sub> は 0.18

$\mu\text{M}$ であった。

(2) ヒト滑膜細胞からの IL-6 産生に対する阻害活性測定

[実験方法]

3.0 × 10<sup>3</sup> 個のリウマチ患者の滑膜細胞を 200  $\mu\text{L}$  の 10% ウシ胎児血清添加 DMEM に懸濁し、96 ウェルマイクロプレート中で一昼夜の培養後、さらに無血清 DMEM で約 5 時間培養した。その後、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した種々の濃度の被検化合物 20  $\mu\text{L}$  および 2.5% ウシ胎児血清添加 DMEM に溶解した 5 ng/mL の濃度のインターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$  (Genzyme 社、カタログ番号 80-3688-01)) 80  $\mu\text{L}$  を添加した。24 時間の培養後、100  $\mu\text{L}$  の培養上清を回収し、産生した IL-6 量を ELISA 法 (R&D Systems 社、カタログ番号 D6050) にて測定し、被検化合物の阻害活性を算出し、50% 産生阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

(3) ラットコラーゲン関節炎モデルに対する効果

[実験方法]

8 週齢の雌性 DA ラット (SLC) を使用した。実験期間中、室温 24 ± 2℃、湿度 55 ± 5%、照明 1 日 12 時間サイクルに人工的に調整された動物室で飼育した。動物には、固形飼料 (CE-2; 日本クレア) および水道水を自由摂取させ、1 週間の予備飼育後、実験に供した。コラーゲン関節炎モデルは以下の方法により作製した。すなわち、ウシ II 型コラーゲン (0.3% 溶液, コラーゲン技術研修会; #K-41, lot.11214, 以下、CII と略す。) とフロイン드의不完全アジュバント (adjuvant incomplete freund、DIDCO #0639-60, 以下、IFA と略す。) を用いて、CII : 生理食塩水 : IFA を 1 : 1 : 2 の比で混和した後、超音波処理 (1 分間隔で 20 秒 × 3 回) にてエマルジョンを調製した。このエマルジョン (0.75 mg of CII/mL) をラット背部皮内に 0.1 mL ずつ 4ヶ所に投与した。さらに、追感作として 1 週間後に 0.15 mL の同エマルジョンを尾根部皮内に投与して関節炎を誘発した。被験化合

- 物は 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し、投与日から 28 日目までの間、朝および夕の 1 日 2 回、経口ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。関節炎の評価は、Osterman T. et al. (Inflamm. Res., 44, 258-263, 1995) の方法に準じ、関節炎の程度をスコア化した。また、プレシスモメーター (UNICOM, TK-101CMP) を用いて各個体の足容積を測定した。

(4) 各種癌細胞の増殖に対する抑制作用 (イン・ビトロ)

[実験方法]

- 各種癌細胞を 96 穴プレートに 5,000cells/well の細胞密度で播種し、約 20 時間後、本発明化合物を添加した。添加 24 時間後にデオキシブロモウリジン (BrDU) を約 3 時間取り込ませ、その取り込み量を ELISA キット (カタログ番号 1-647-229, ベーリンガーマンハイム社製) を用いて測定した。本発明化合物の BrDU の取り込み阻害率を算出し、濃度阻害曲線より 50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) を求めた。

なお、本実験で用いた各種癌細胞は以下の施設より入手した。

- 15 A549: ヒト肺癌; American Type Culture Collection (ATCC)、  
Colon26: マウス直腸癌; 東北大学医用細胞資源センター、  
A375: ヒト悪性黒色腫; American Type Culture Collection (ATCC)、  
PANC-1: ヒト膵臓癌; American Type Culture Collection (ATCC)、  
KATOIII: ヒト胃癌; American Type Culture Collection (ATCC)、  
20 HepG2: ヒト肝臓癌; American Type Culture Collection (ATCC)、  
LU99: ヒト肺癌; 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団ヒューマンサイエンス研究資源バンク、  
LU65: ヒト肺癌; 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団ヒューマンサイエンス研究資源バンク、  
25 PC14: ヒト肺癌; 理化学研究所。

[毒性]

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらのプロドラッグ体の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

## 5 産業上の利用可能性

### 〔医薬品への適用〕

本発明で用いる化合物は、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、IL-6産生を阻害することで、例えば各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、  
10 慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房内粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症の予防および／または治療に有用である。

また、本発明で用いる化合物は、固形癌（例えば、脳腫瘍、頭頸部癌、甲状腺癌、食道癌、胃癌、大腸（結腸、直腸）癌、肝癌、胆嚢・胆管癌、膵臓  
15 癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、副腎癌、神経腫瘍、神経膠腫、骨腫瘍、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟部肉腫、好酸性肉芽腫、悪性黒色腫、皮膚癌、膠芽腫、ウィルムス腫瘍等）の予防および／または治療にも有用である。

一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 20 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、  
2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または  
3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両  
25 成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投



とおよび時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 5     上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、またはそれらのプロドラッグ体、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤との併  
10    用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mg から 1000mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、  
15    0.1mg から 100mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場  
20    合もある。

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤との併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

- 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆  
25    粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注

射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 5     スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

10

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 15     クロマトグラフィーによる分離の箇所および T L C に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

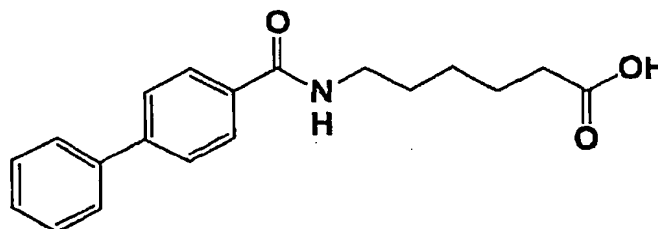
NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

化学式中の T B S は *t*-ブチルジメチルシリル基を表わす。

20

#### 参考例 1

6-[(4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘキサン酸



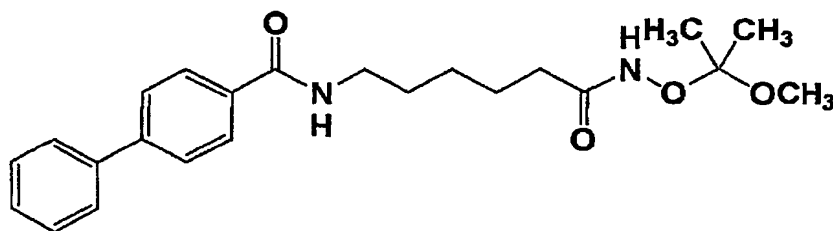
0℃で、6-アミノヘキサン酸(1.05 g)を2 N水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)中で攪拌下、4-フェニルベンゾイルクロライド(1.73 g)のテトラヒドロフラン(8 ml)溶液を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に2 N塩酸(8.5 ml)を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(2.35 g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.90-7.82 (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.50-7.34 (m, 3H), 6.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 2H)。

#### 実施例 1

N-(1-メチル-1-メトキシエトキシ)-6-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ヘキサンアミド



15

アルゴン雰囲気下、参考例1で製造した化合物(2.24 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(42 ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(1.65 g)を加え、トリエチルアミン(2.91 g)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩(2.07 g)、N-(1-メチル-1-メトキシエトキシ)アミン(1.14 g)を順次加え、4時間室温で攪拌した。

反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N塩酸、水、

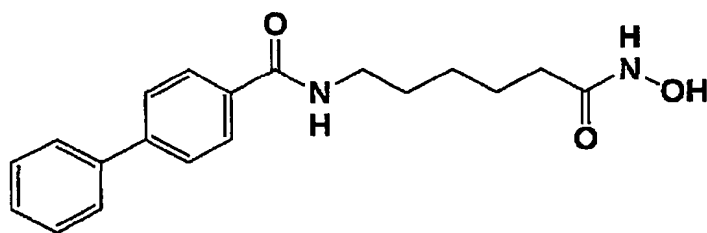
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン：トリエチルアミン＝80：20：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.79 g）を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.36（酢酸エチル：トリエチルアミン＝20：1）；  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.25 (s, 1H), 8.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 3.26 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)。

10

## 実施例 2

N-ヒドロキシー 6-[(4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘキサンアミド



- 15 実施例 1 で製造した化合物（1.78 g）のメタノール（4.5m l）溶液に 2 N 塩酸（4.5m l）を加え、混合物を室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（1.24 g）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.18（クロロホルム：メタノール：トリエチルアミン＝10：1：1）；

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 3.26 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.46

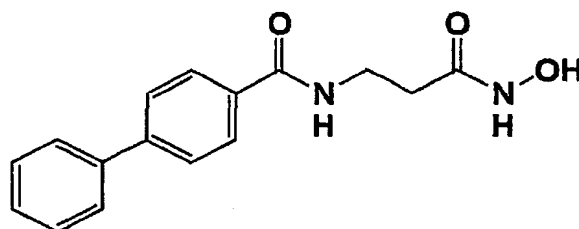
(m, 4H), 1.36-1.23 (m, 2H)。

## 実施例 2 (1) ～実施例 2 (145)

相当する化合物を用いて、実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。なお、相当する化合物は、相当するカルボン酸およびヒドロキシアミン誘導体を用いて実施例 1 で示される方法と同様に操作して得ることができる。

### 実施例 2 (1)

10 N-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]プロパンアミド

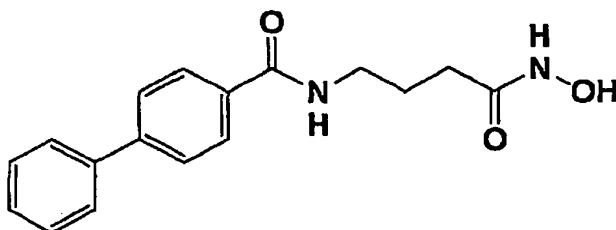


TLC : R<sub>f</sub> 0.10 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.41 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93  
15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.5  
HZ, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 3.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

### 実施例 2 (2)

N-ヒドロキシ-4-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ブタンアミド

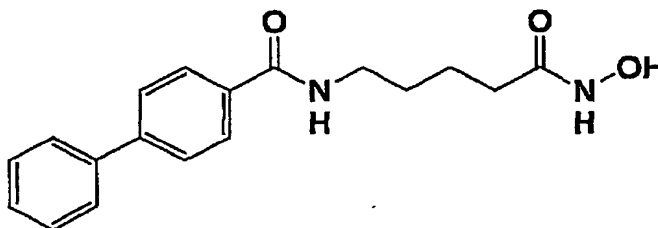


TLC : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.40 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 8.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 3.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (quint, J = 7.2 Hz, 2H)。

#### 実施例 2 (3)

N-ヒドロキシー-5-[(4-フェニルベンゾイル) アミノ] ペンタンアミ  
10 ド

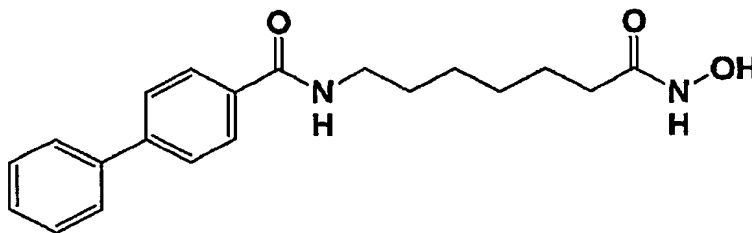


TLC : R f 0.13 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 3.29 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (4)

N-ヒドロキシ-7-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ヘプタンアミド



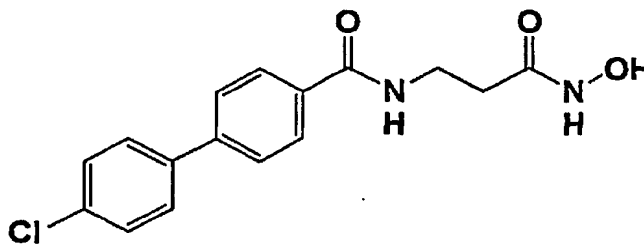
TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=10:1:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33 (s, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 3.26 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.38-1.20 (m, 4H).

10

#### 実施例 2 (5)

N-ヒドロキシ-3-{[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]アミノ}プロパンアミド



15 TLC: R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=10:1:1);

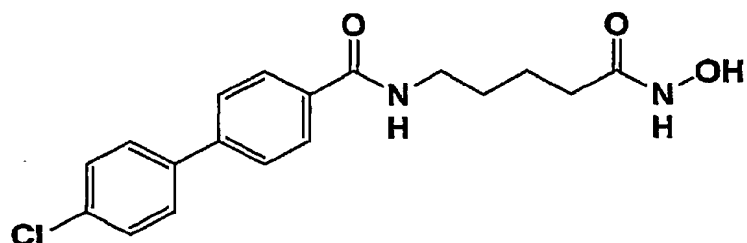
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.45 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz,



2H), 3.48 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.28 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)。

## 実施例 2 (6)

N-ヒドロキシ-5- { [4- (4-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ }  
5 ペンタンアミド

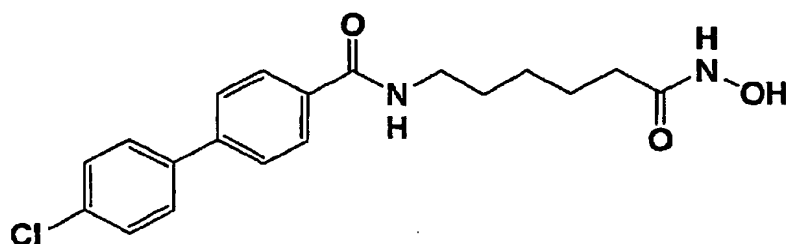


TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H), 7.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.26 (q,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 1.99 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.60-1.42 (m, 4H)。

## 実施例 2 (7)

N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ }  
15 ヘキサンアミド

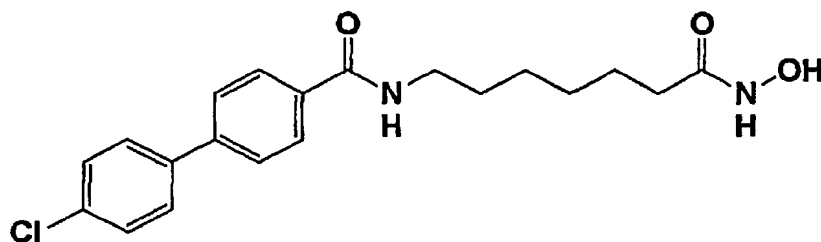


TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H), 7.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.26 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 2H)。

## 5 実施例 2 (8)

N-ヒドロキシ-7-([4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]アミノ)ヘプタンアミド

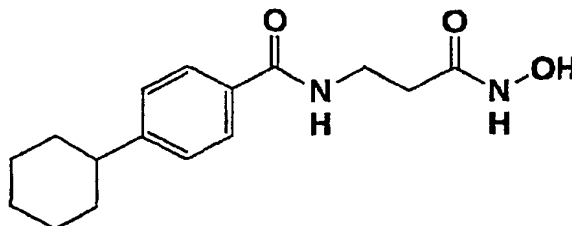


TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.26 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 4H)。

## 15 実施例 2 (9)

N-ヒドロキシ-3-[(4-シクロヘキシルベンゾイル)アミノ]プロパンアミド

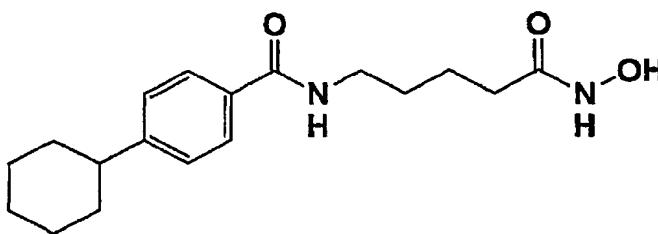


TLC : R f 0.17 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.43 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62-2.40 (m, 1H),  
 5 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86-1.64 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 5H)。

#### 実施例 2 (10)

N-ヒドロキシ-5-[(4-シクロヘキシルベンゾイル) アミノ] ペンタ  
 ンアミド



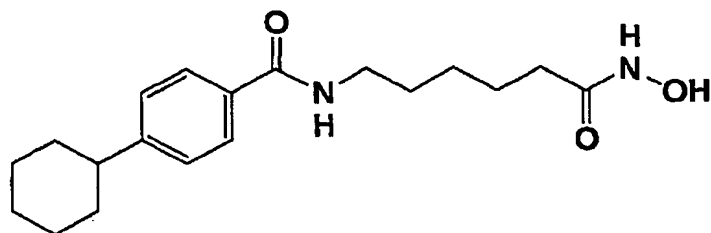
10

TLC : R f 0.18 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.36 (bs, 1H), 8.37 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 1.97 (t, J =  
 15 6.6 Hz, 2H), 1.84-1.64 (m, 5H), 1.58-1.16 (m, 9H)。

#### 実施例 2 (11)

N-ヒドロキシ-6-[(4-シクロヘキシルベンゾイル) アミノ] ヘキサ  
 ンアミド

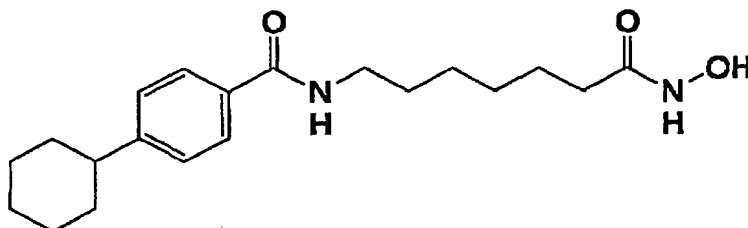


TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 10.33 (bs, 1H), 8.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.64 (m, 5H), 1.57-1.15 (m, 11H)。

#### 実施例 2 (12)

N-ヒドロキシ-7-[(4-シクロヘキシルベンゾイル)アミノ]ヘプタ  
ンアミド

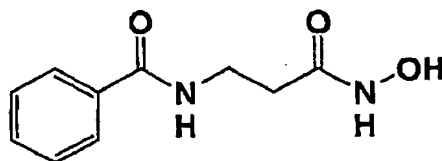


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 8.32 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 1.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84-1.63 (m, 5H), 1.55-1.15 (m, 13 H)。

#### 実施例 2 (13)

N-ヒドロキシ-3-(ベンゾイルアミノ)プロパンアミド

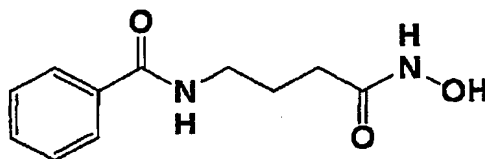


TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.48 (bs, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H),  
 5 7.57-7.40 (m, 3H), 3.46 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。

#### 実施例 2 (14)

N-ヒドロキシ-4-(ベンゾイルアミノ)ブタンアミド



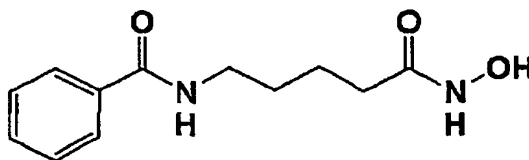
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.42 (bs, 1H), 8.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H),  
 7.55-7.40 (m, 3H), 3.31 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84-1.69 (m,  
 2H)。

15

#### 実施例 2 (15)

N-ヒドロキシ-5-(ベンゾイルアミノ)ペンタンアミド

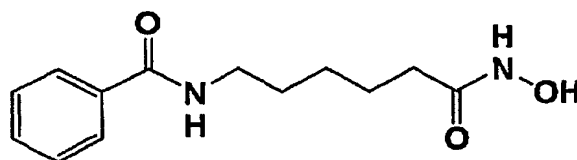


TLC : R f 0.13 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 3H), 3.24 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.60-1.42 (m, 4H)。

## 実施例 2 (16)

N-ヒドロキシー-6-(ベンゾイルアミノ)ヘキサンアミド



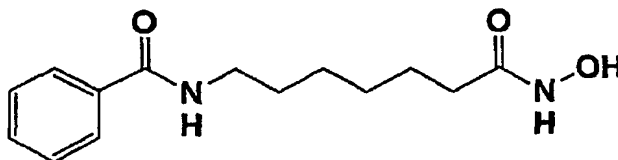
10 TLC : R f 0.13 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 3H), 3.24 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 2H)。

15

## 実施例 2 (17)

N-ヒドロキシー-7-(ベンゾイルアミノ)ヘプタンアミド



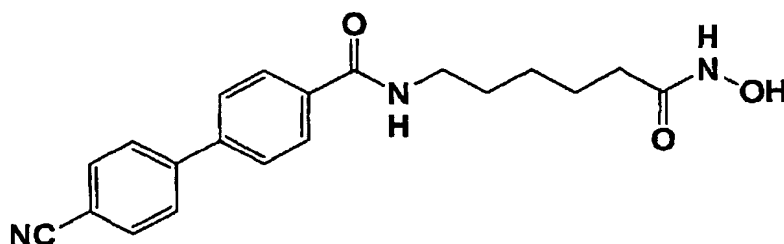
20 TLC : R f 0.13 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H),

7.56-7.40 (m, 3H), 3.24 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.58-1.42 (m, 4H), 1.38-1.20 (m, 4H)。

# 実施例 2 (18)

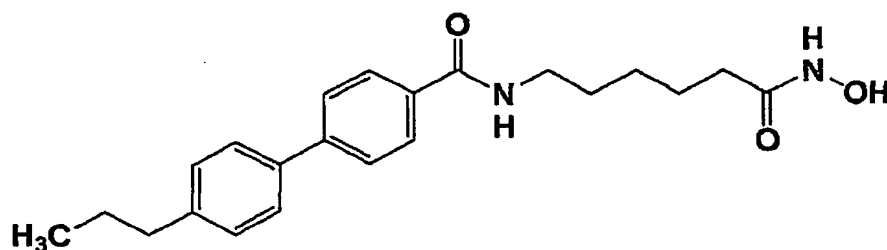
- 5 N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-シアノフェニル) ベンゾイル] アミノ }  
ヘキサンアミド



- TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.70-8.40 (m, 2H), 8.02-7.90 (m, 6H), 7.84 (d,  
10  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H, overlap with H<sub>2</sub>O in DMSO), 1.94 (t,  $J = 7.2$  Hz,  
2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 2H)。

# 実施例 2 (19)

- N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-プロピルフェニル) ベンゾイル] アミ  
15 ノ } ヘキサンアミド

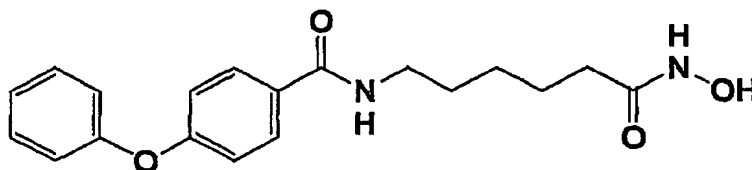


- TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.90 (d,

$J = 8.6$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H, overlap with H<sub>2</sub>O in DMSO), 2.59 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

## 5 実施例 2 (20)

N-ヒドロキシー-6-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ヘキサンアミド

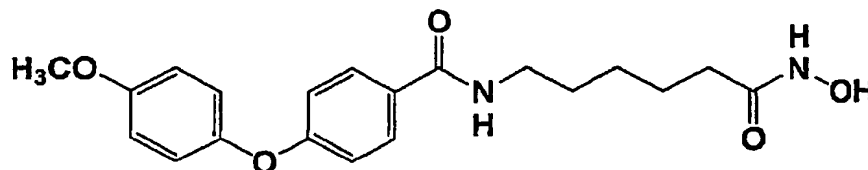


TLC: R<sub>f</sub> 0.14 (酢酸エチル) ;

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (t-like, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.21 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 2H)。

## 15 実施例 2 (21)

N-ヒドロキシー-6-{[4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゾイル]アミノ}ヘキサンアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.15 (酢酸エチル) ;

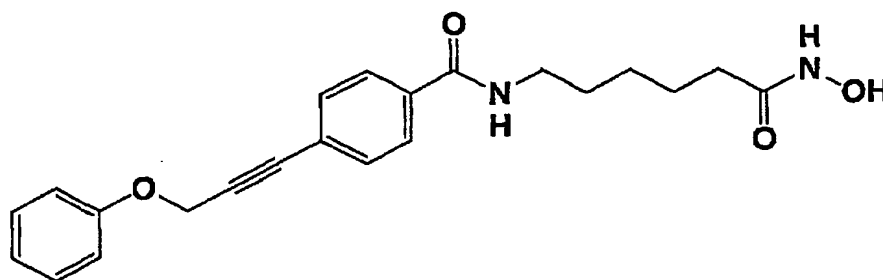
- 20 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (t-like, 1H), 7.81 (d,  $J = 9.0$



Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 2H)。

## 5 実施例 2 (22)

N-ヒドロキシ-6- { [4- (3-フェノキシプロポ-1-イニル) ベンゾイル] アミノ } ヘキサンアミド

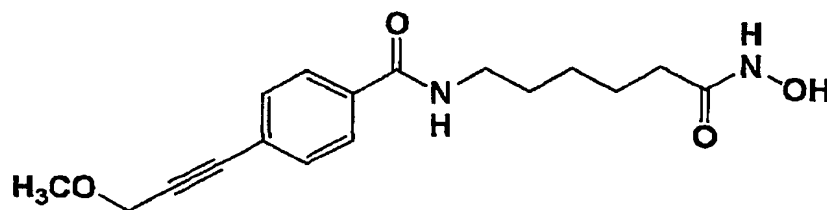


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (酢酸エチル) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 2H)。

## 15 実施例 2 (23)

N-ヒドロキシ-6- { [4- (3-メトキシプロポ-1-イニル) ベンゾイル] アミノ } ヘキサンアミド



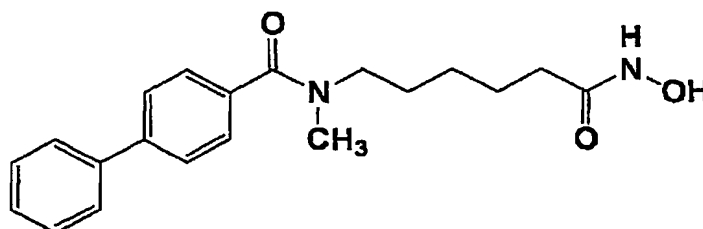
T L C : R f 0.23 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 1.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.30-1.21 (m, 2H)。

5

## 実施例 2 (24)

N-ヒドロキシ-6-[メチル(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ヘキサ  
ンアミド

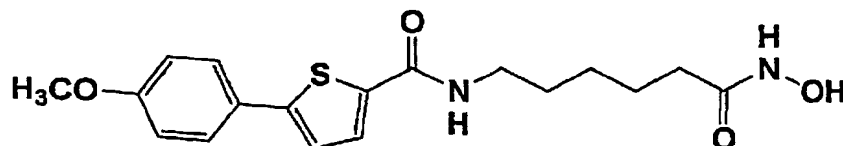


10 T L C : R f 0.13 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.31 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 4H), 7.50-7.36 (m, 5H), 3.42 (br, 1H), 3.20 (br, 1H), 2.92 (brs, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.55-1.25 (m, 5H), 1.05 (br, 1H)。

## 15 実施例 2 (25)

N-ヒドロキシ-6-{[5-(4-メトキシフェニル)チオフェン-2-  
イルカルボニル]アミノ}ヘキサンアミド



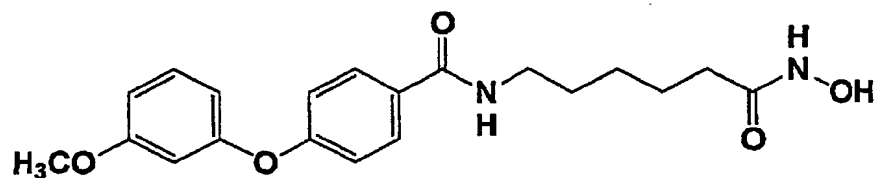
T L C : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.67

(d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 1.93 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.59-1.40 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 2H)。

## 5 実施例 2 (26)

N-ヒドロキシ-6- { [4- (3-メトキシフェノキシ) ベンゾイル] アミノ } ヘキサンアミド

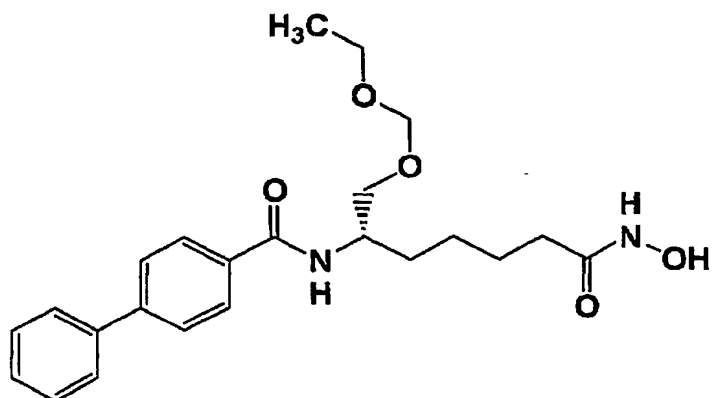


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 1.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.31-1.22 (m, 2H)。

## 15 実施例 2 (27)

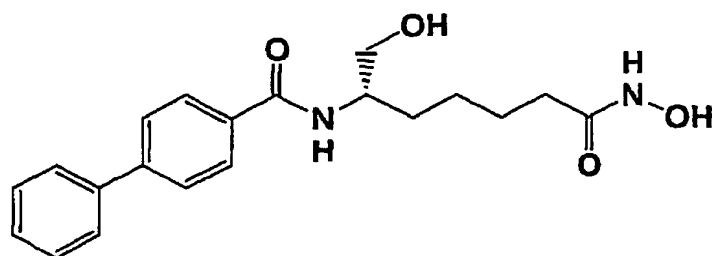
(6S) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-6- [ (4-フェニルベンゾイル) アミノ ] ヘプタンアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d,  
 J = 8.0 Hz, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 7.60-7.30 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.20-4.00 (m,  
 5 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 1.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75-1.20 (m, 6H), 1.10 (t, J = 7.1  
 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (28)

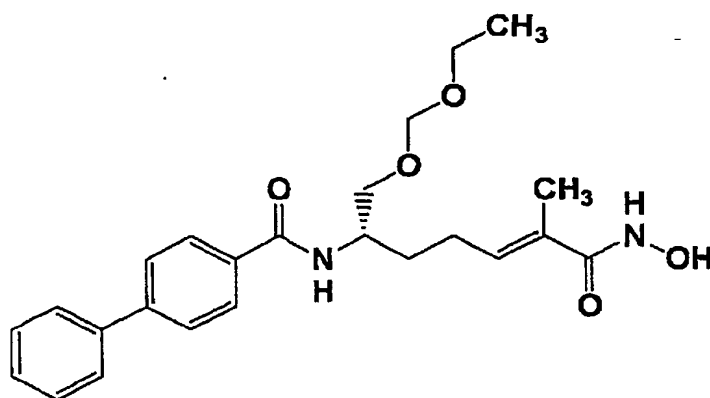
(6S) -N-ヒドロキシ-7-ヒドロキシ-6-[(4-フェニルベンゾ  
 10 イル) アミノ] ヘプタンアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d,  
 J = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 7.60-7.30 (m, 3H), 4.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.05-  
 15 3.83 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 2H), 1.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.10 (m, 6H)。

## 実施例 2 (29)

(6S, 2E) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-2-メチル-6-[ (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘプト-2-エンアミド

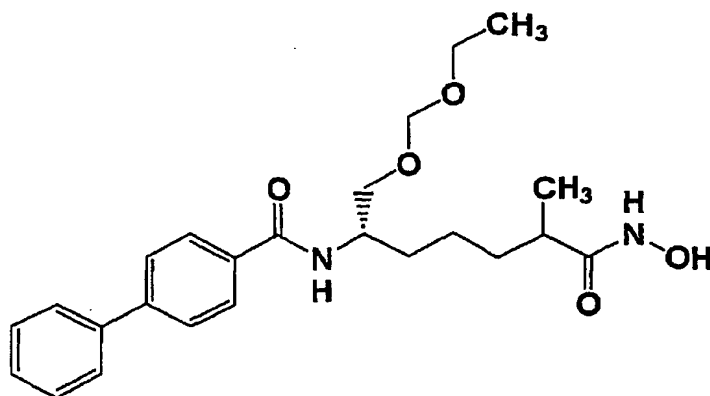


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.65-10.30 (br, 1H), 8.80-8.50 (br, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85-7.65 (m, 4H), 7.60-7.30 (m, 3H), 6.30-6.10 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.22-4.05 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

## 実施例 2 (30)

(6S) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-2-メチル-6-[ (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘプタンアミド

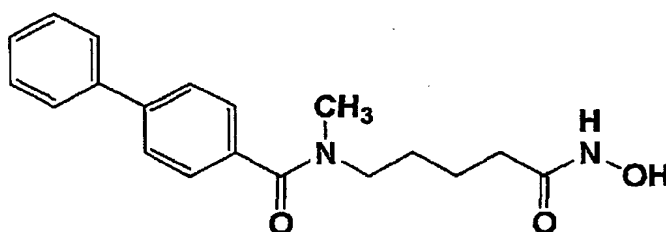


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.34 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 7.60-7.30 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 1H), 1.65-1.18 (m, 6H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例 2 (31)

N-ヒドロキシ-5-[メチル(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ペンタ  
ンアミド



10

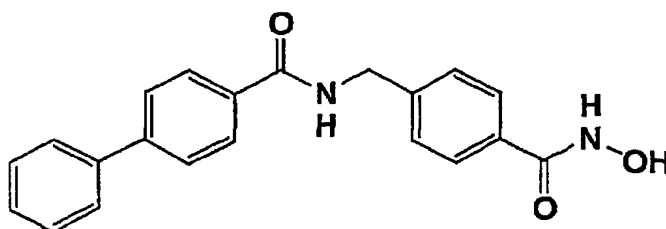
TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (brs, 1H), 8.66 (brs, 1H), 7.73-7.68 (m, 4H), 7.50-7.36 (m, 5H), 3.44 (br, 1H), 3.23 (br, 1H), 2.91 (brs, 3H), 2.01 (br, 1H), 1.86 (br, 1H), 1.54 (br, 3H), 1.30 (br, 1H)。

15

### 実施例 2 (32)

N-ヒドロキシ-4-[(4-フェニルベンゾイル)アミノメチル]ベンズ  
アミド



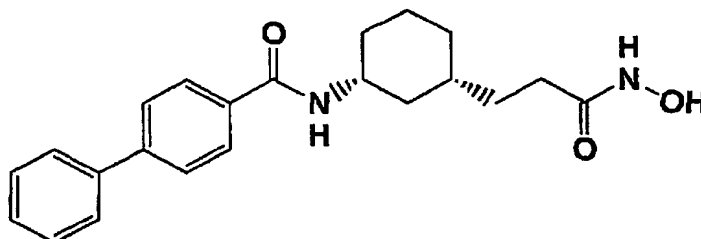
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.16 (s, 1H), 9.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 4H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 3H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

5

### 実施例 2 (33)

N-ヒドロキシ-3-[(1R, 3R)-3-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]プロパンアミド

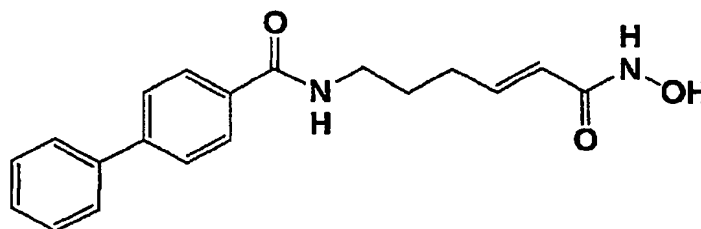


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.34 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75-7.69 (m, 4H), 7.50-7.36 (m, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 1.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.51-0.71 (m, 7H)。

### 15 実施例 2 (34)

(2E)-N-ヒドロキシ-6-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ヘキソ-2-エンアミド

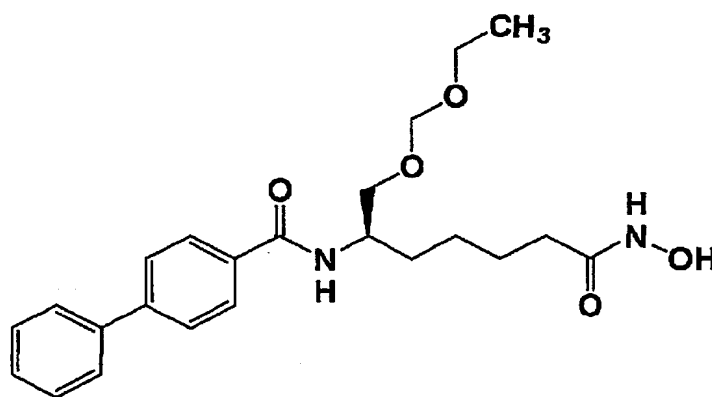


TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.52 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H), 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50-7.36 (m, 3H), 6.65 (dt, J = 15.9 Hz, 6.6 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H),  
 5 2.21-2.14 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H)。

### 実施例 2 (35)

(6R) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-6-[(4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘプタンアミド



10

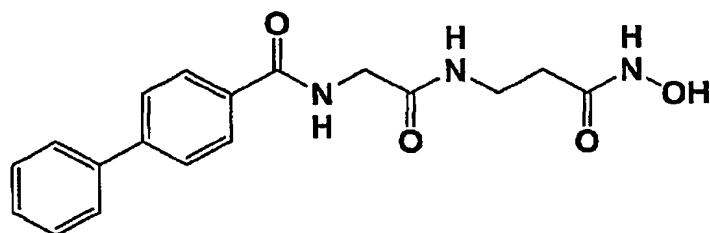
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.40-10.20 (br, 1H), 9.20-8.25 (br, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.70-3.10 (m, 4H, overlap with H<sub>2</sub>O in DMSO), 1.93 (t, J = 6.8  
 15 HZ, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.10 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

### 実施例 2 (36)

N-ヒドロキシ-3-( { 2-[(4-フェニルベンゾイル) アミノ] アセチル } アミノ ) プロパンアミド





TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;

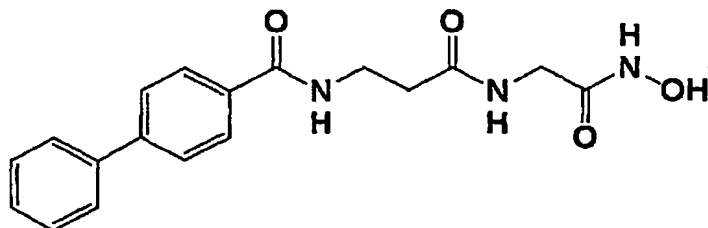
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.42 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10-7.85 (m, 3H),

7.85-7.65 (m, 4H), 7.60-7.30 (m, 3H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60-3.20 (m, 2H,

5 overlap with H<sub>2</sub>O in DMSO), 2.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。

#### 実施例 2 (37)

N-ヒドロキシー-2-([3-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]プロパノイル]アミノ)アセタミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.52 (s, 1H), 8.90-8.70 (br, 1H), 8.53 (t, J = 5.2 Hz, 1H),

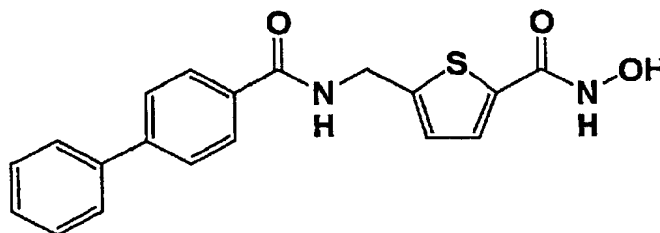
8.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (m,

3H), 3.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59-3.40 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。

15

#### 実施例 2 (38)

N-ヒドロキシー-5-[(4-フェニルベンゾイル)アミノメチル]チオフェン-2-カルボキサミド

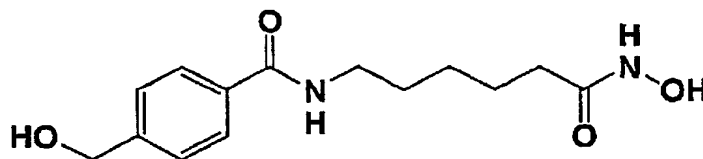


TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.20-11.00 (br, 1H), 9.23 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 9.18-8.98 (br, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.56-7.32 (m, 4H), 7.01 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H).

#### 実施例 2 (39)

N-ヒドロキシー-6-[(4-ヒドロキシメチルベンゾイル)アミノ]ヘキサナムド

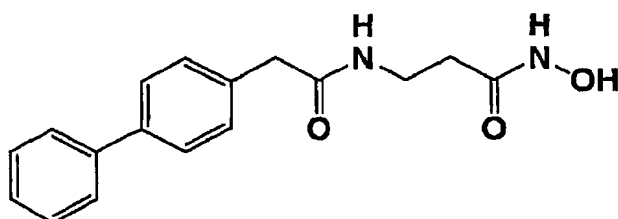


TLC : R f 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.27 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 2H).

#### 実施例 2 (40)

N-ヒドロキシー-3-[(4-フェニルベンジルカルボニル)アミノ]プロパンアミド



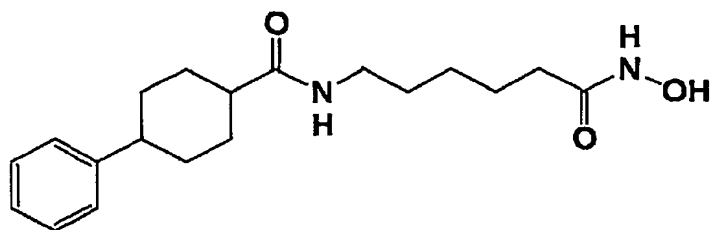
TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.38 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 1H), 7.65-7.20 (m, 9H), 3.39 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

5

#### 実施例 2 (41)

N-ヒドロキシ-6-〔(4-フェニルシクロヘキシルカルボニル) アミノ〕  
ヘキサンアミド

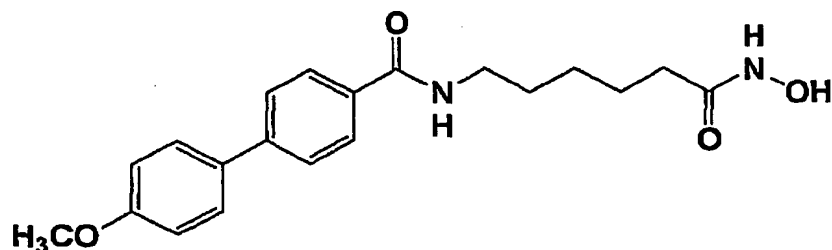


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.50-10.05 (br, 1H), 8.90-8.40 (br, 1H), 7.80-7.50 (m, 1H),  
7.38-7.00 (m, 5H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.60-1.00 (m, 18H, overlap with DMSO)。

#### 実施例 2 (42)

15 N-ヒドロキシ-6-〔[4-(4-メトキシフェニル)ベンゾイル] アミ  
ノ〕ヘキサンアミド

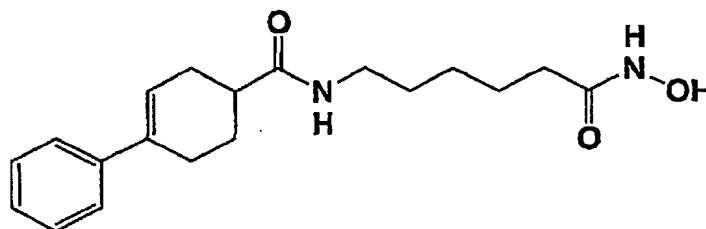


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.28 (s, 1H), 8.80-8.45 (br, 1H), 8.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H),  
 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J  
 5 = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.38 (m,  
 4H), 1.38-1.10 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (43)

N-ヒドロキシ-6-[(4-フェニル-3-シクロヘキセニルカルボニル)  
 10 アミノ]ヘキサンアミド

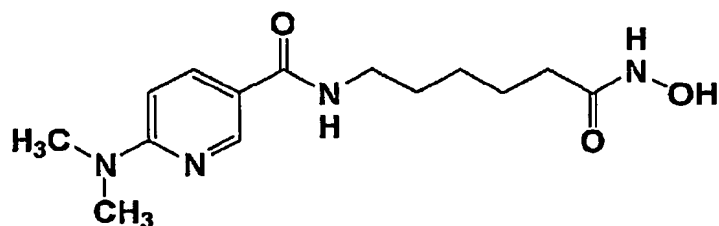


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 7.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.45-7.10 (m, 5H),  
 6.18-6.05 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 2H), 2.50-2.05 (m, 5H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.78-  
 15 1.00 (m, 7H)。

#### 実施例 2 (44)

N-ヒドロキシ-6-[(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)アミノ]  
 ヘキサンアミド

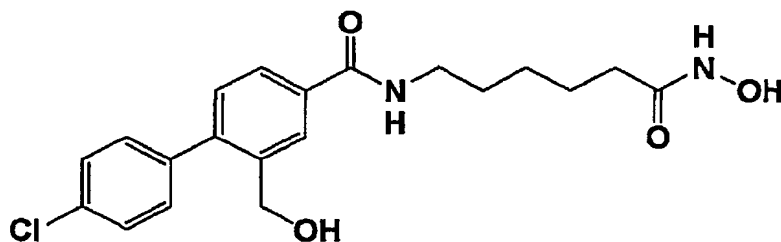


TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (brs, 1H), 8.75-8.40 (m, 2H), 8.20-8.05 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.30-2.90 (m, 8H), 1.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.60-1.10 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (45)

N-ヒドロキシ-6-〔4-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシメチルベンゾイル〕アミノ}ヘキサナムド



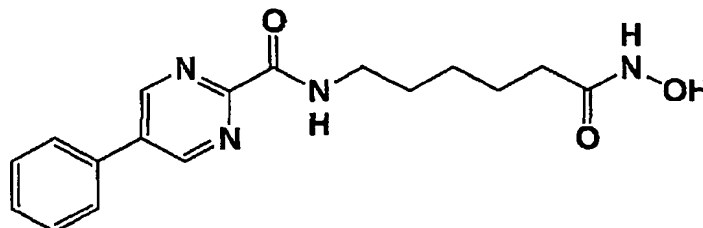
TLC : R f 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 1.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (46)

N-ヒドロキシ-6-〔5-フェニルピリミジン-2-イルカルボニル〕

アミノ] ヘキサンアミド

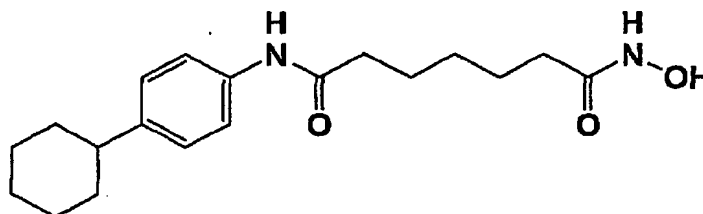


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.25 (s, 2H), 8.00-7.80 (m, 2H), 7.65-7.35 (m, 3H), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.38-1.10 (m, 2H)。

実施例 2 (47)

N-ヒドロキシ-6-[(4-シクロヘキシルフェニル)カルバモイル]ヘキサ  
10 キサンアミド

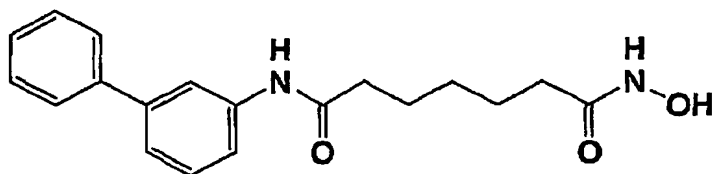


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.60-2.30 (m, 1H, overlap with DMSO), 2.25 (t, J = 7.3  
15 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.85-1.10 (m, 16H)。

実施例 2 (48)

N-ヒドロキシ-6-[(3-フェニルフェニル)カルバモイル]ヘキサ  
アミド



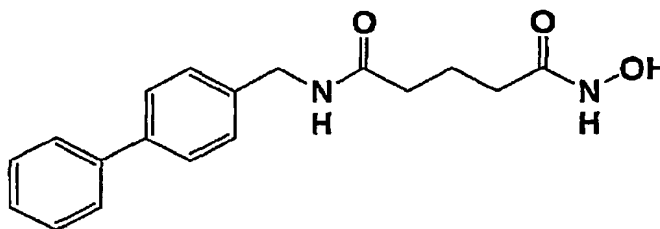
TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63-7.22 (m, 8H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H),

5 1.40-1.20 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (49)

N-ヒドロキシ-4-[(4-フェニルベンジル)カルバモイル]ブタンアミド



10

TLC : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 4H), 7.50-7.22 (m, 5H), 4.26 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

15

#### 実施例 2 (50)

N-ヒドロキシ-6-[(2-ヒドロキシ-5-フェニルフェニル)カルバモイル]ヘキサンアミド

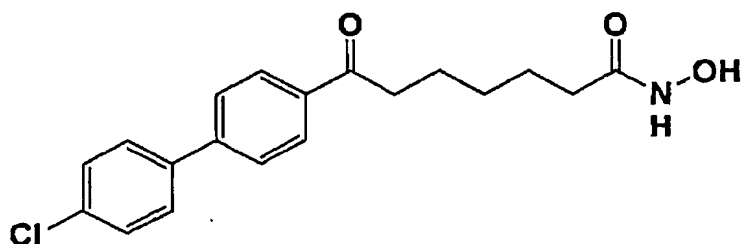


T L C : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03  
 5 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.15 (m, 6H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz,  
 2H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.38 (m, 4H), 1.38-1.10 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (51)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]ヘキサ  
 アミド



10

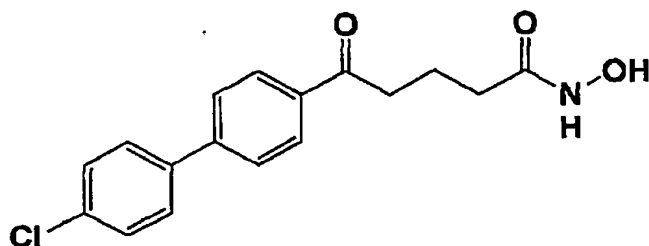
T L C : R f 0.37 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d,  
 J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, j = 8.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz,  
 2H), 1.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (quint, J = 7.2 Hz, 2H),  
 15 1.36-1.27 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (52)

N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]ブタン  
 アミド



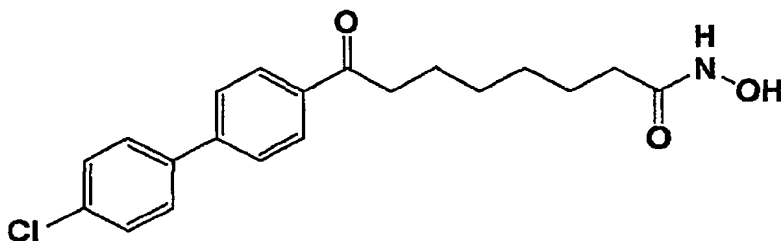


TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.36 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (53)

N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]ヘプタンアミド

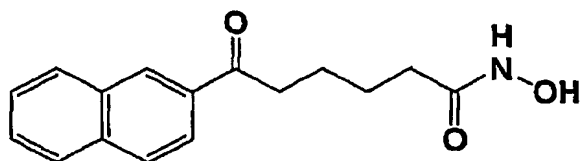


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37-1.26 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (54)

N-ヒドロキシ-5-(ナフタレン-2-イルカルボニル)ペンタンアミド

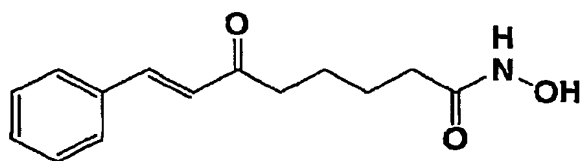


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.35 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.68-7.58 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H),  
 5 1.70-1.57 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (55)

(7E) -N-ヒドロキシ-6-オキソ-8-フェニルオクト-7-エンアミド



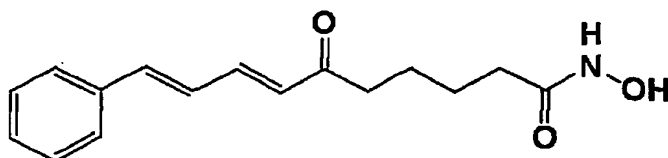
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.38 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 6.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.02 (m, 2H),  
 15 1.60 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (56)

(7E, 9E) -N-ヒドロキシ-6-オキソ-10-フェニルデコ-7, 9-ジエンアミド

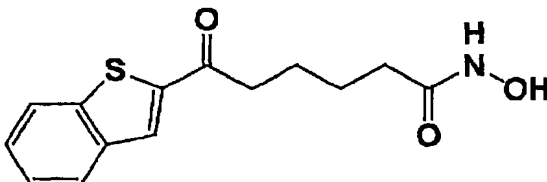


TLC : R f 0.22 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.50-7.25 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 6.32 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.51 (m, 4H)。

# 5 実施例 2 (57)

N-ヒドロキシ-5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボニル)ペンタンアミド

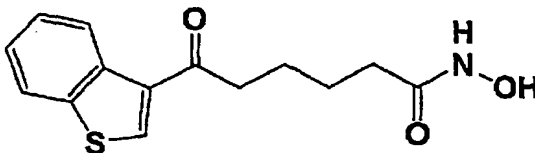


TLC : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.38 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H)。

# 実施例 2 (58)

15 N-ヒドロキシ-5-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)ペンタンアミド



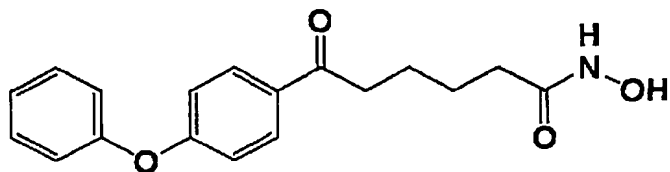
TLC : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

20 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.34 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 7.2 Hz,

2H), 1.64-1.50 (m, 4H)。

# 実施例 2 (59)

N-ヒドロキシ-5-(4-フェノキシベンゾイル)ペンタンアミド

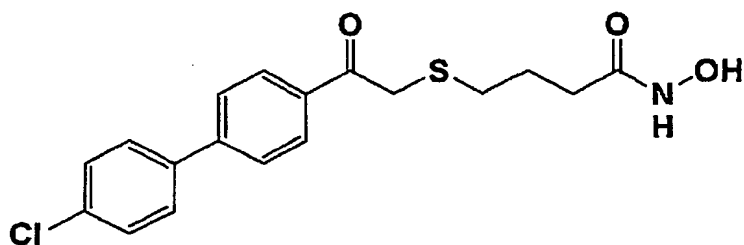


TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H)。

# 実施例 2 (60)

N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメチルチオ]ブタンアミド

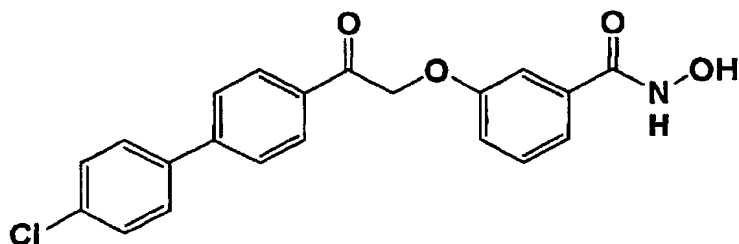


15 TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H)。

## 実施例 2 (61)

N-ヒドロキシ-3-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメトキシ]  
ベンズアミド

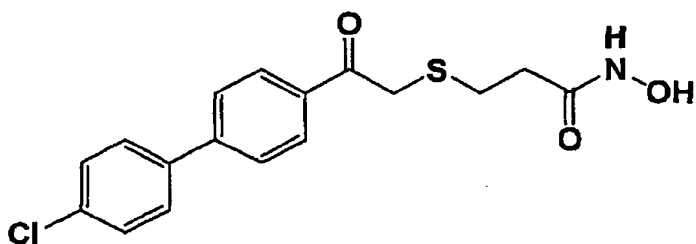


5 TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.30-11.00 (br, 1H), 9.16-8.90 (br, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.20-7.07 (m, 1H), 5.66 (s, 2H).

## 10 実施例 2 (62)

N-ヒドロキシ-3-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメチルチオ]  
プロパンアミド

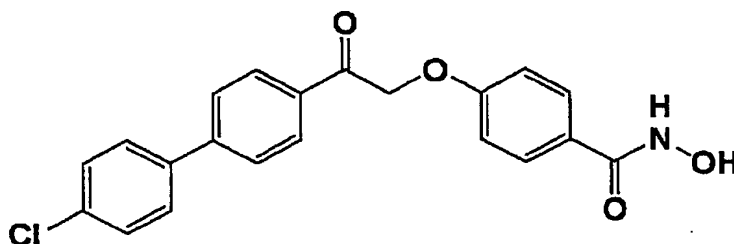


TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム:メタノール=9:1);

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

## 実施例 2 (63)

N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメトキシ]  
ベンズアミド

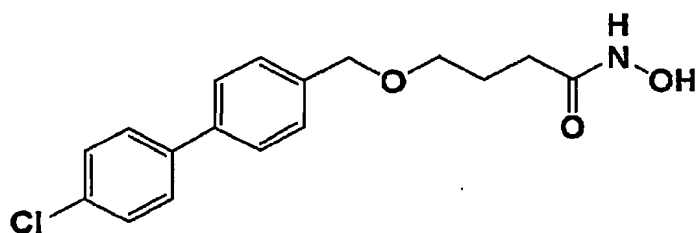


5 TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.07 (s, 1H), 9.50-8.40 (br, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H)。

## 10 実施例 2 (64)

N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンジルオキシ]ブタン  
アミド

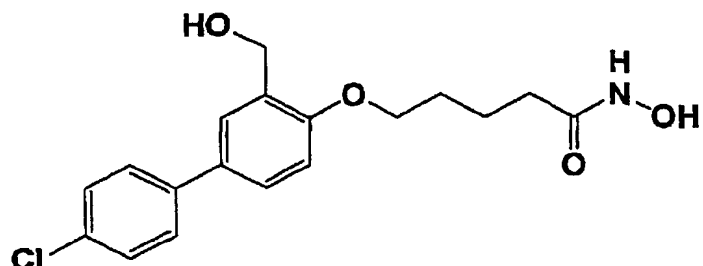


TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (酢酸エチル);

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 4H), 7.51-7.34 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H)。

## 実施例 2 (65)

N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシメチルフェノキシ]ペンタンアミド

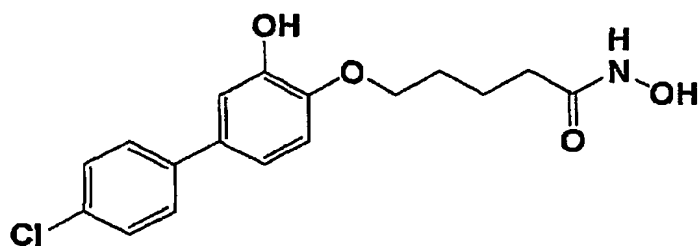


TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.78-7.57 (m, 3H), 7.56-7.41 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08-3.92 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.82-1.56 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (66)

- 10 N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシフェノキシ]ペンタンアミド



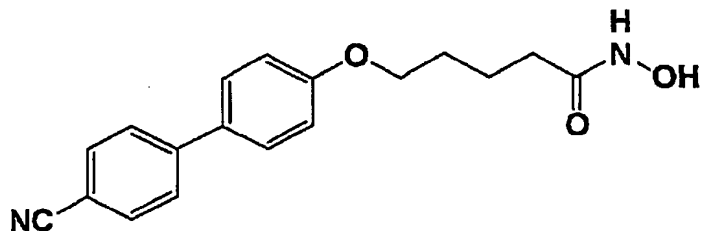
TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.20-8.50 (br, 3H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08-6.92 (m, 3H), 4.02-3.90 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.80-1.56 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (67)

N-ヒドロキシ-5-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]ペンタン

アミド



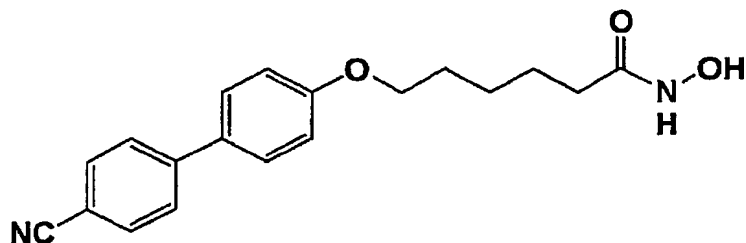
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.20 (s, 1H), 8.40 (brs, 1H), 7.75-7.60 (m, 4H),  
 5. 7.53 (dd, J = 6.6 Hz and 2.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 6.6 Hz and 2.0 Hz, 2H), 4.02 (t, J  
 = 5.4 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85 (m, 4H)。

実施例 2 (68)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]ヘキサン

10 アミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル) ;

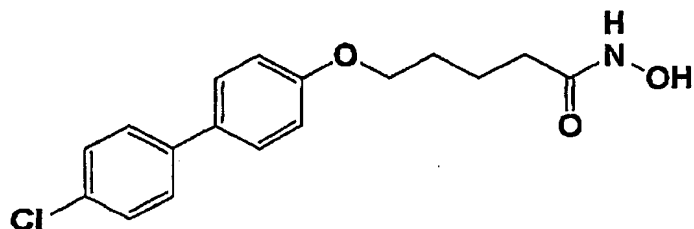
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.35 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82  
 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.5  
 15 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)。

実施例 2 (69)

N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェノキシ]ペンタン



アミド



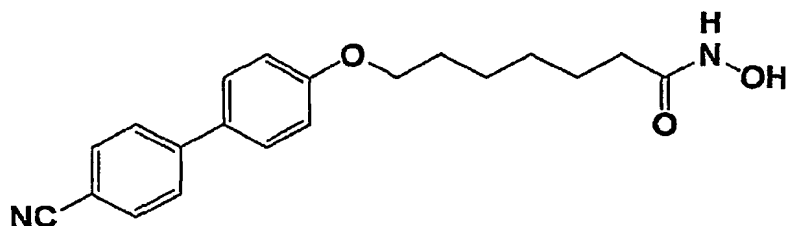
TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.38 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.45 (dd, J = 6.6 Hz and 2.1 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 6.9 Hz and 1.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H)。

実施例 2 (70)

N-ヒドロキシー-7-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]ヘプタン

10 アミド



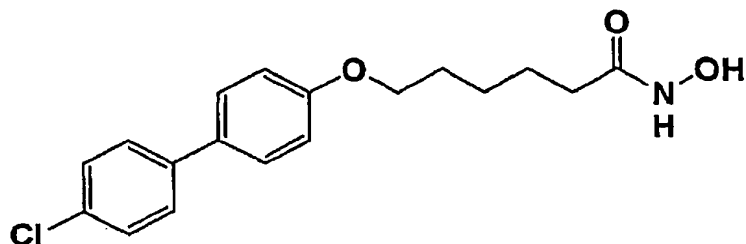
TLC : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.90 (brs, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 6.6 Hz and 2.1 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 6.6 Hz and 2.1 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 4H)。

実施例 2 (71)

N-ヒドロキシー-6-[4-(4-クロロフェニル)フェノキシ]ヘキサン

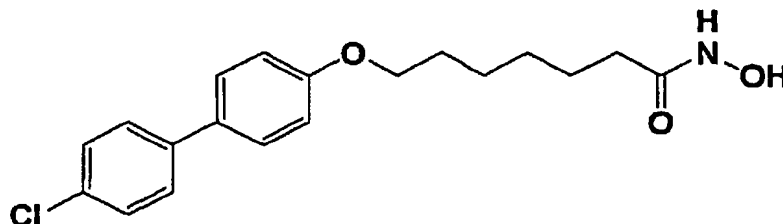
アミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.24 (brs, 1H), 8.50 (brs, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H),  
 7.37 (dd, J = 6.6 Hz and 2.1 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 6.9 Hz and 2.1 Hz, 2H), 3.99 (t, J  
 5 = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (72)

N-ヒドロキシー 7- [4- (4-クロロフェニル) フェノキシ] ヘプタン  
 アミド



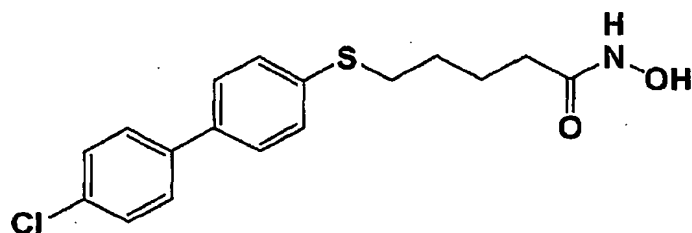
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.26 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 7.60-7.42 (m, 4H),  
 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.10 (t, J =  
 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 4H)。

15

#### 実施例 2 (73)

N-ヒドロキシー 5- [4- (4-クロロフェニル) フェニルチオ] ペンタ  
 ンアミド

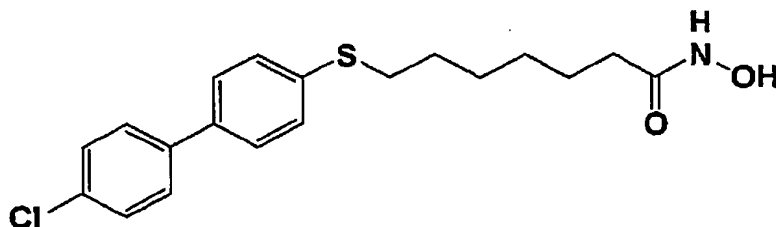


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.34 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (74)

N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)フェニルチオ]ヘプタ  
ンアミド

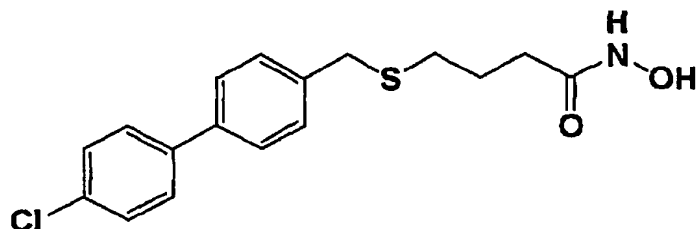


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.64-1.35 (m, 6H), 1.30-1.20 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (75)

N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンジルチオ]ブタン  
アミド



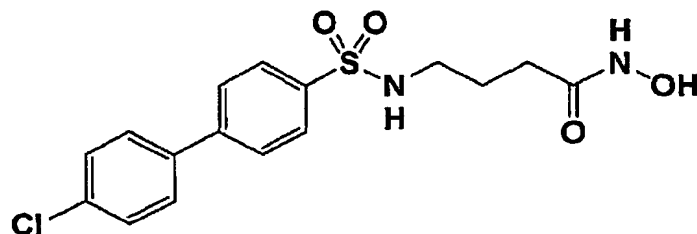
TLC : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.52-7.29 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H)。

5

#### 実施例 2 (76)

N-ヒドロキシ-4- { [4- (4-クロロフェニル) フェニルスルホニル] アミノ } ブタンアミド

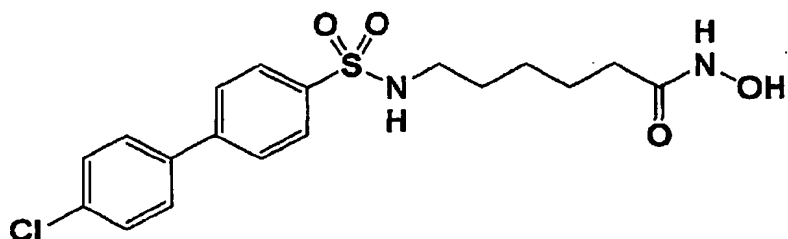


10 TLC : R f 0.12 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (quint, J = 7.2 Hz, 2H)。

#### 15 実施例 2 (77)

N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-クロロフェニル) フェニルスルホニル] アミノ } ヘキサンアミド

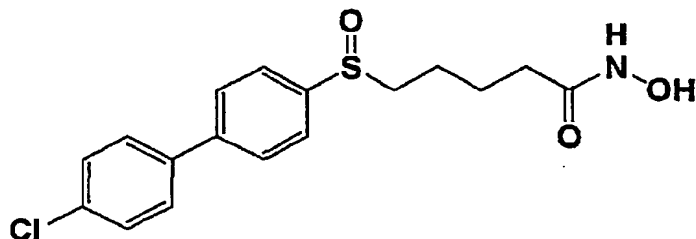


TLC : R f 0.24 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.46-1.33 (m, 4H), 1.25-1.16 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (78)

N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルフィニル]  
ペンタンアミド



10

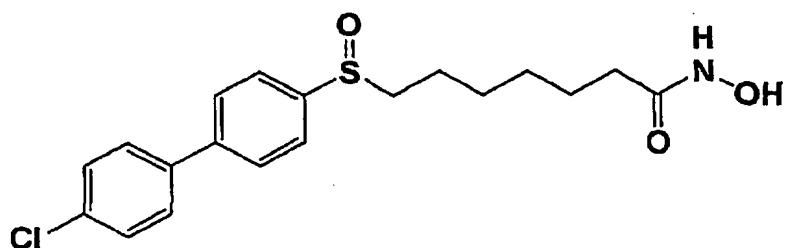
TLC : R f 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 8.62 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 1.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70-1.42 (m, 4H)。

15

#### 実施例 2 (79)

N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルフィニル]  
ヘプタンアミド

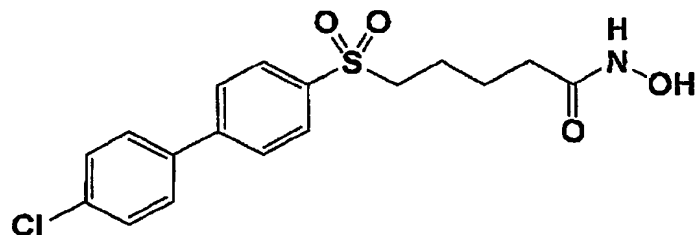


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.31 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 7H)。

#### 実施例 2 (80)

N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルホニル]  
ペンタンアミド

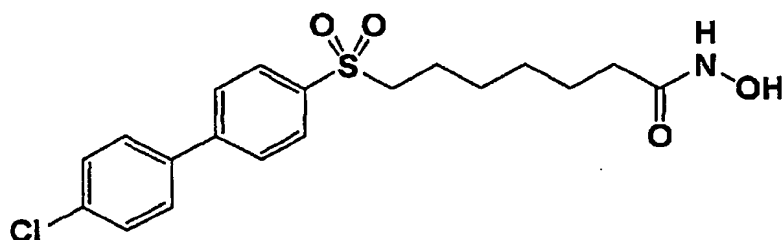


TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.96 (s, 4H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42-3.30 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (81)

N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルホニル]  
ヘプタンアミド



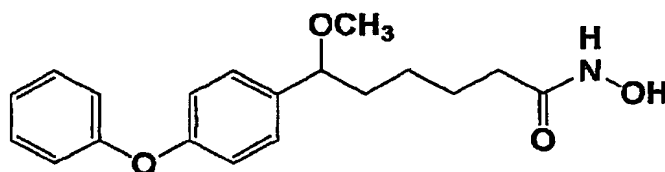
TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.30 (br, 1H), 7.96 (s, 4H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.63-1.20 (m, 8H)。

5

#### 実施例 2 (82)

N-ヒドロキシ-6-メトキシ-6-(4-フェノキシフェニル)ヘキサンアミド



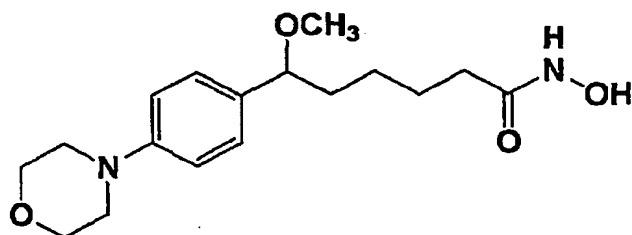
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 7.2, 5.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.50-1.26 (m, 2H)。

15

#### 実施例 2 (83)

N-ヒドロキシ-6-メトキシ-6-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]ヘキサンアミド

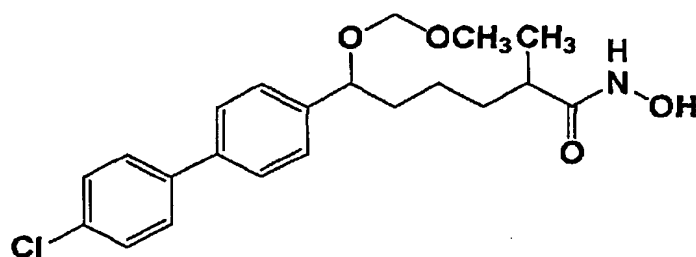


TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.09-3.05 (m, 4H), 3.02  
5 (s, 3H), 1.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 3H), 1.30-1.04 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (84)

N-ヒドロキシ-6-メトキシメトキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)  
10 フェニル]-2-メチルヘキサナムド



TLC : R f 0.40 (酢酸エチル) ;

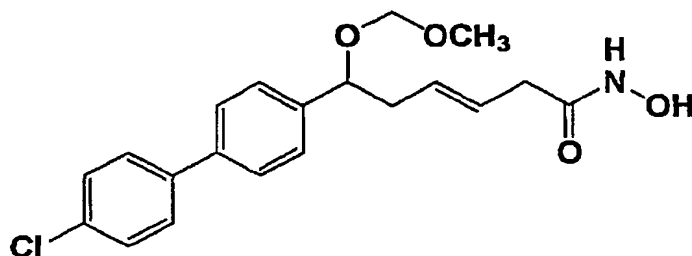
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.34 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 4H), 7.51-7.32 (m, 4H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.78-1.43  
15 (m, 3H), 1.35-1.17 (m, 3H), 0.95 and 0.94 (each d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (85)

(3E) -N-ヒドロキシ-6-メトキシメトキシ-6-[4-(4-クロ



ロフェニル) フェニル] ヘキソ-3-エンアミド

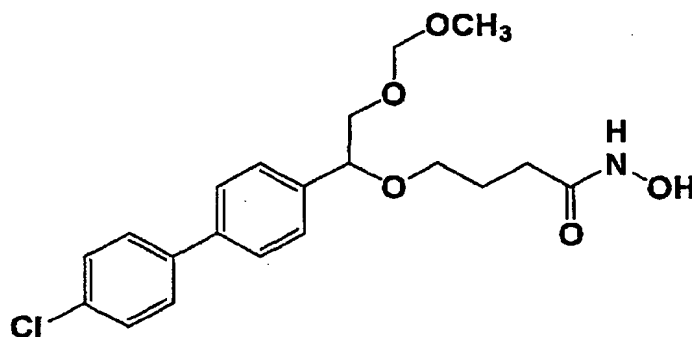


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.36 (s, 1H), 8.71 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64  
 5 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.57-5.44 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 7.5 Hz, 5.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H).

実施例 2 (86)

10 N-ヒドロキシ-4-{1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-2-(メトキシメトキシ)エトキシ}ブタンアミド



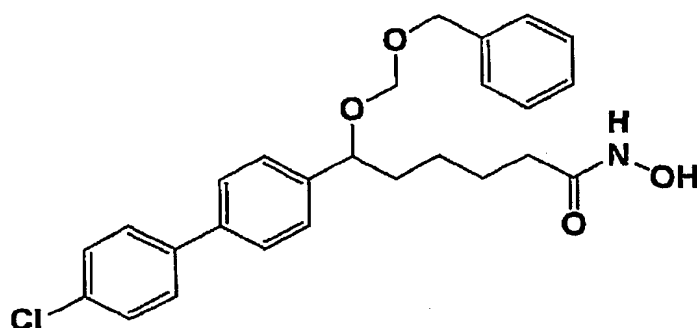
TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.32 (br, 1H), 8.65 (br, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64  
 15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.5,

7.0 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 10.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H)。

## 実施例 2 (87)

- 5 N-ヒドロキシー-6-(ベンジルオキシメトキシ)-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ヘキサンアミド

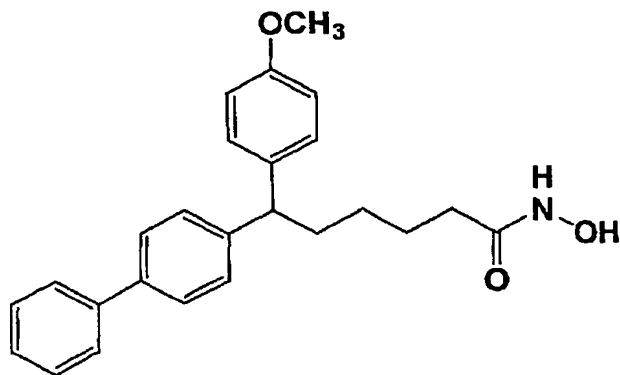


TLC:  $R_f$  0.48 (酢酸エチル) ;

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.29 (br, 1H), 8.65 (br, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 4.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.58 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 1.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 1H)。

## 15 実施例 2 (88)

N-ヒドロキシー-6-(4-メトキシフェニル)-6-(4-フェニルフェニル)ヘキサンアミド

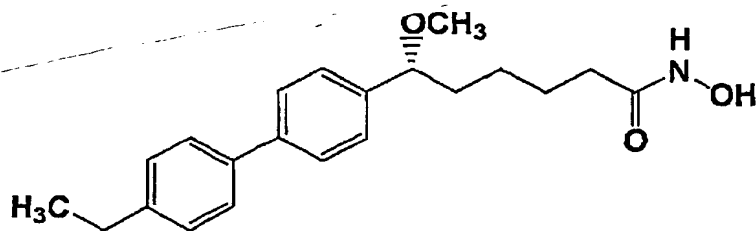


TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.28 (br, 1H), 8.64 (br, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
 5 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.30-1.96 (m, 2H),  
 1.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (89)

(6R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-エチルフェニル)フェニル]  
 10 -6-メトキシヘキサンアミド

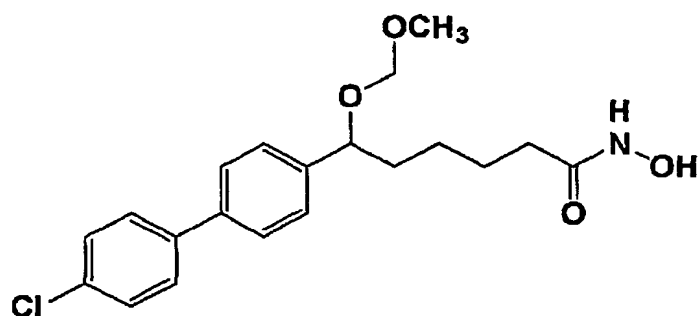


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 1H),  
 15 3.11 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.81-1.21 (m, 6H),  
 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。

## 実施例 2 (90)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-メトキシヘキサンアミド



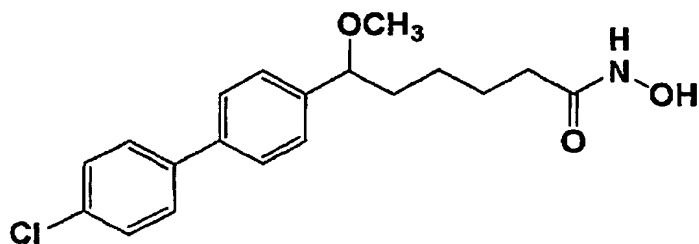
5 TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.83-1.44 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 2H)。

10

## 実施例 2 (91)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-メトキシヘキサンアミド



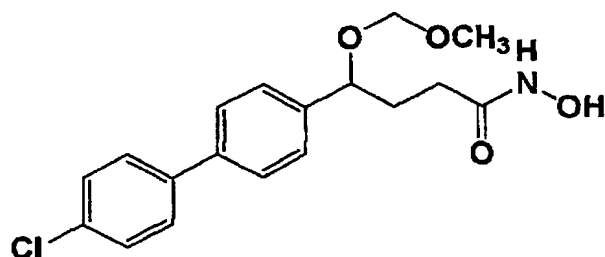
15 TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz,

1H), 3.12 (s, 3H), 1.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 3H), 1.38-1.14 (m, 2H)。

## 実施例 2 (92)

- 5 N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-メトキシメトキシブタンアミド

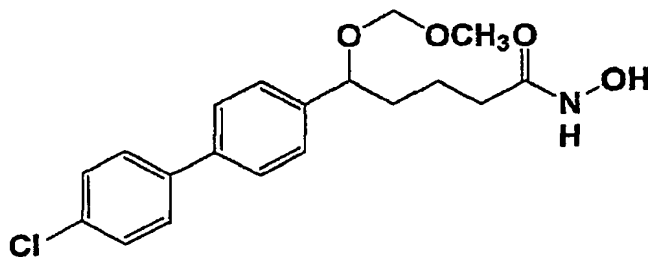


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (酢酸エチル) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.80 (brs, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 4H), 4.63 (dd,  $J = 8.1$  Hz and 5.4 Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.07 (m, 2H)。
- 10

## 実施例 2 (93)

- N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-5-メトキシメトキシペンタンアミド
- 15

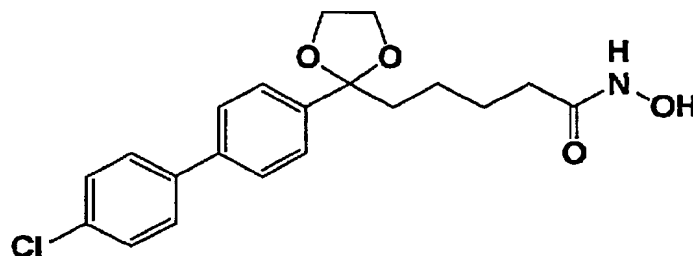


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.00-1.55 (m, 4H)。

## 5 実施例 2 (94)

N-ヒドロキシ-5- {2- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -1, 3-ジオキソラン-2-イル} ペンタンアミド

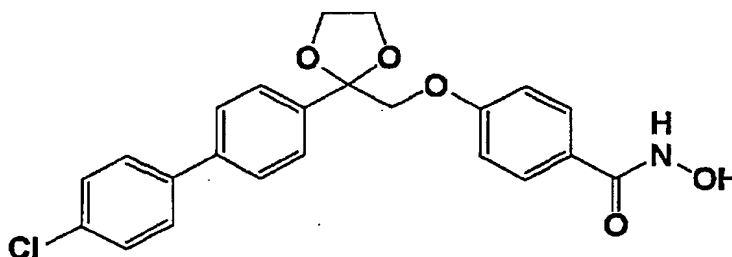


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (酢酸エチル) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H)。

## 実施例 2 (95)

- 15 N-ヒドロキシ-4- {2- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -1, 3-ジオキソラン-2-イルメトキシ} ベンズアミド



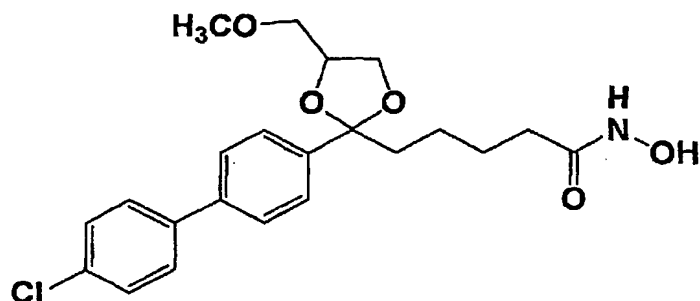
TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 6H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H)。

5

実施例 2 (96)

N-ヒドロキシ-5- { 2- [ 4- (4-クロロフェニル) フェニル ] -4-メトキシメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル } ペンタンアミド

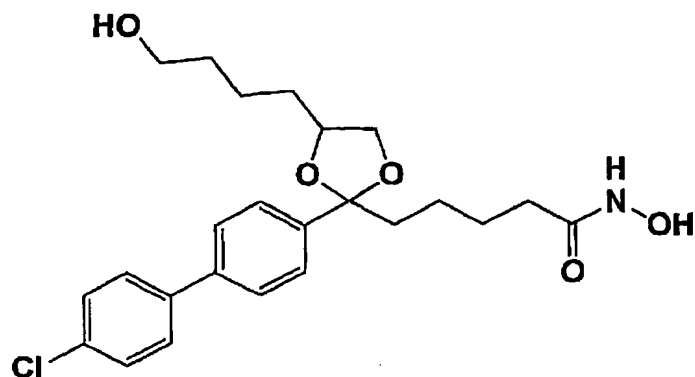


10 TLC : R f 0.26 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.26 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 4H), 4.34-3.99 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1.5H), 3.46-3.16 (m, 2.5H), 3.29 and 3.20 (each-s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.23 (m, 2H)。

15 実施例 2 (97)

N-ヒドロキシ-5- { 2- [ 4- (4-クロロフェニル) フェニル ] -4-(4-ヒドロキシブチル)-1, 3-ジオキサラン-2-イル } ペンタンアミド

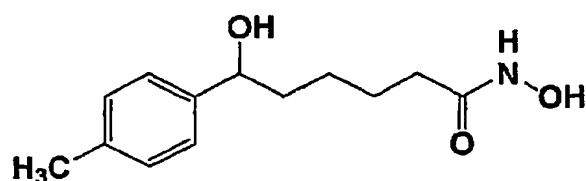


TLC : R f 0.34 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.26 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 4H), 4.35 (br, 1H), 4.18-4.08 (m, 0.5H), 3.87-3.78 (m, 1.5H), 3.55-3.33 (m, 3H),  
 5 1.88 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.64-1.23 (m, 10H)。

#### 実施例 2 (98)

N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)ヘキサンアミド



10

TLC : R f 0.47 (酢酸エチル : メタノール = 39 : 1) ;

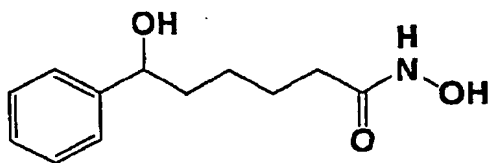
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.27 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H),  
 1.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.39 (m, 4H), 1.37-1.05 (m, 2H)。

15

#### 実施例 2 (99)

N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-フェニルヘキサンアミド



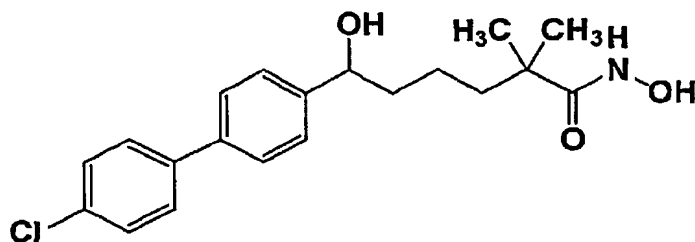


TLC : R f 0.25 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.29-7.28 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 1H), 5.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 1.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.59-1.34 (m, 4H), 1.33-1.14 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (100)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-2,2-ジメチル-6-ヒドロキシヘキサンアミド

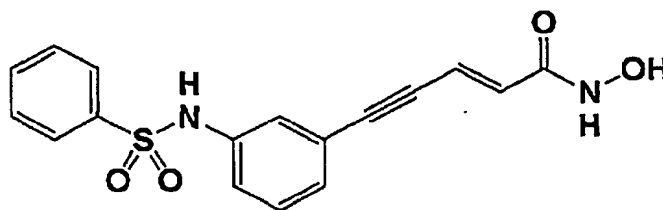


TLC : R f 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.60-7.45 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 4H), 4.85-4.70 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 6H), 1.20 (s, 6H)。

#### 15 実施例 2 (101)

(2E)-N-ヒドロキシ-5-{3-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル}ペント-2-エン-4-インアミド

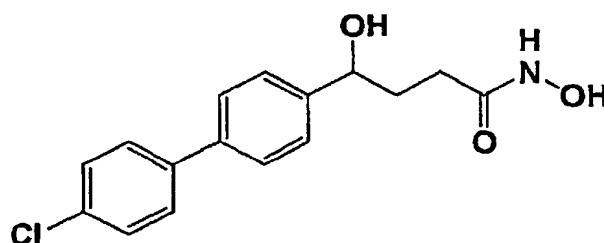


TLC : R f 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.82 (brs, 1H), 10.49 (brs, 1H), 9.19 (brs, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.14-7.13 (m, 3H), 6.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

#### 実施例 2 (102)

N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-ヒドロキシブタンアミド



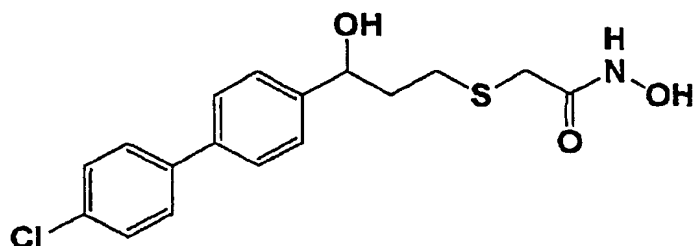
10

TLC : R f 0.15 (酢酸エチル) ;

NMR ( $CDCl_3$  + DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 4H), 4.74 (dd, J = 8.1 Hz and 4.2 Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

#### 15 実施例 2 (103)

N-ヒドロキシ-2-{3-ヒドロキシ-3-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]プロピルチオ}アセタミド

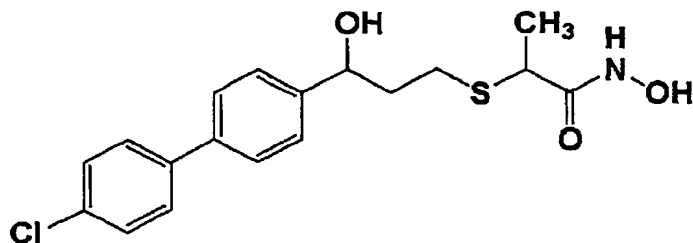


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.54 (s, 1H), 8.90 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.50-5.20 (m, 1H), 4.67 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H)。

#### 実施例 2 (104)

N-ヒドロキシ-2- {3-ヒドロキシ-3- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] プロピルチオ} プロパンアミド

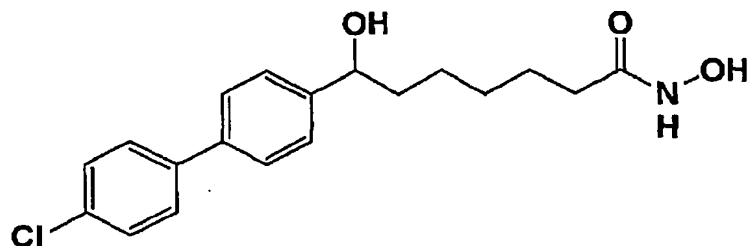


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.58 (brs, 1H), 8.91 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (105)

N-ヒドロキシ-7-ヒドロキシ-7- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] ヘプタンアミド

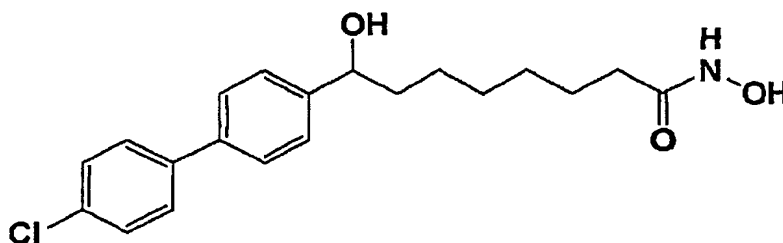


TLC : R f 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.14 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 1.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (106)

N-ヒドロキシー-8-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-8-ヒドロキシ] オクタンアミド



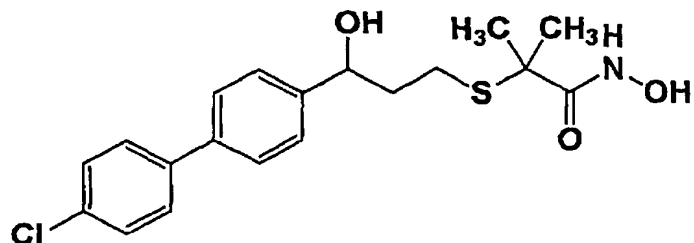
TLC : R f 0.37 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.14 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 1.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.35-1.19 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (107)

N-ヒドロキシー-2-{3-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-3

ーヒドロキシプロピルチオ}ー2ーメチルプロパンアミド

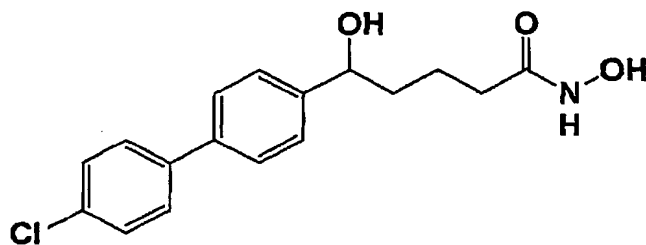


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.54 (brs, 1H), 8.70 (br.s, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.62  
5 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.30 (brs, 1H), 4.64  
(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)。

## 実施例 2 (108)

Nーヒドロキシー5ー[4ー(4ークロロフェニル)フェニル]ー5ーヒド  
10 ロキシペンタンアミド



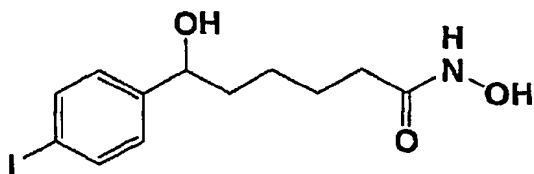
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H),  
7.45-7.37 (m, 4H), 5.11 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H),  
15 1.80-1.50 (m, 4H)。

## 実施例 2 (109)

Nーヒドロキシー6ーヒドロキシー6ー(4ーヨードフェニル)ヘキサンア

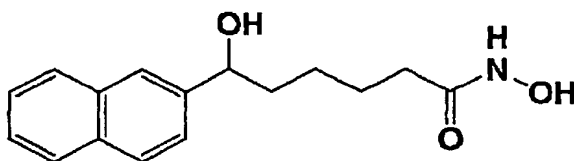
ミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 1.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56-1.09 (m, 6H)。

## 実施例 2 (110)

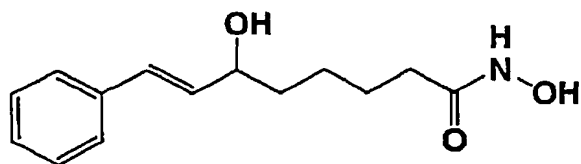
N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(ナフタレン-2-イル)ヘキサン  
10 アミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 5.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 1.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.39-1.13 (m, 2H)。

## 実施例 2 (111)

(7E)-N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-8-フェニルオクト-7-エン  
ンアミド

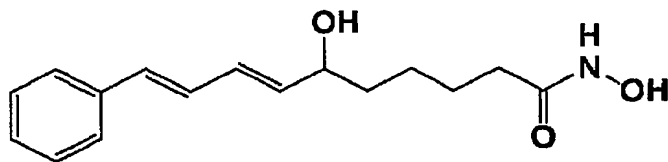


TLC : R f 0.17 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50-7.15 (m, 5H), 6.50 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 15.8 Hz and 5.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 1.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.70-1.20 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (112)

(7E, 9E)-N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-10-フェニルデコー  
7, 9-ジエンアミド



10

TLC : R f 0.30 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

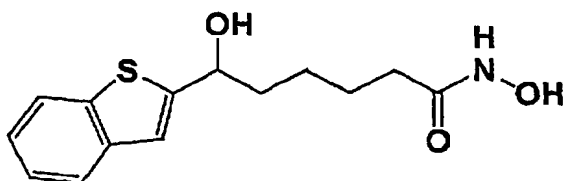
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 15.5 Hz and 10.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 15.5 Hz and 10.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 15.5 Hz and 6.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 2H)。

15

#### 実施例 2 (113)

N-ヒドロキシ-6-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-6-ヒドロ  
キシヘキサンアミド

20

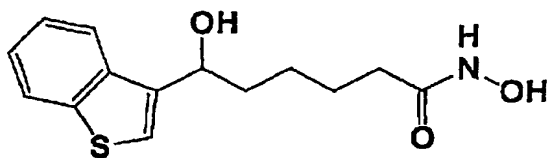


TLC : R f 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.29 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H),  
 5 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.55-1.21 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (114)

N-ヒドロキシ-6-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -6-ヒドロ  
 キシヘキサンアミド



10

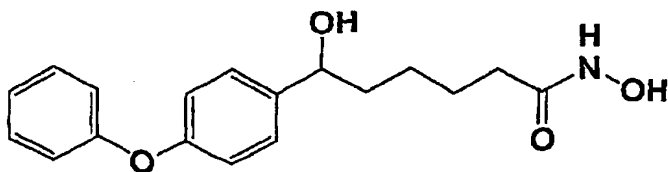
TLC : R f 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.49 (s, 1H),  
 7.38-7.32 (m, 2H), 5.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 1.90 (t, J = 6.9 Hz,  
 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.55-1.20 (m, 4H)。

15

#### 実施例 2 (115)

N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(4-フェノキシフェニル) ヘキサ  
 ンアミド



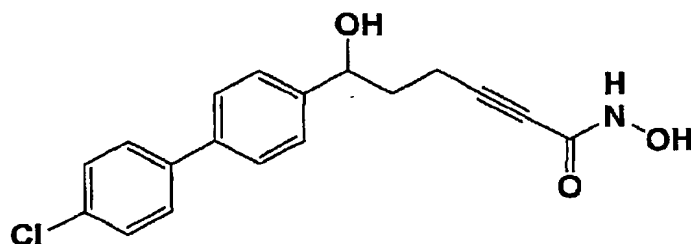


TLC : R f 0.27 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.31 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 1.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 2H)。

## 実施例 2 (116)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキソ-2-インアミド

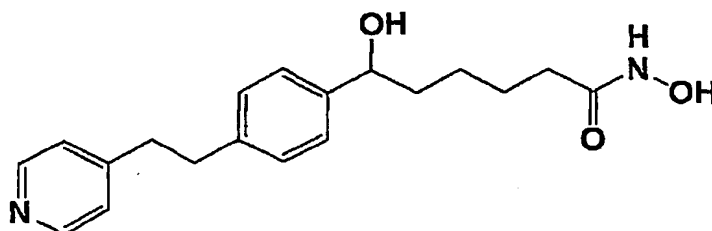


TLC : R f 0.20 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.99 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.60-2.20 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H)。

## 実施例 2 (117)

N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-{4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]フェニル}ヘキサナミド



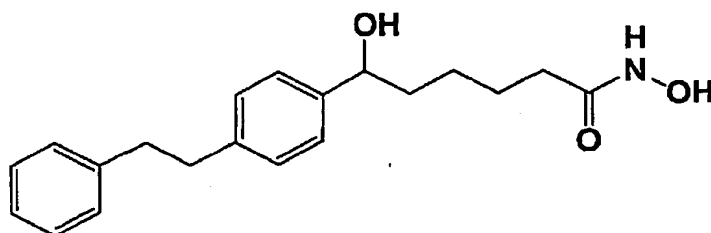
TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 2.86 (s, 4H), 1.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.09 (m, 6H)。

5

実施例 2 (118)

N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(4-フェネチルフェニル)ヘキサンアミド

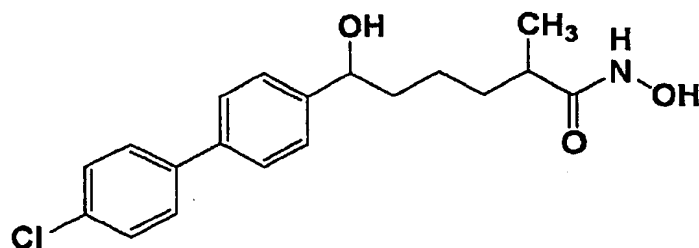


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.28 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.28-7.12 (m, 9H), 5.00 (brs, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 2.83 (s, 4H), 1.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57-1.40 (m, 4H), 1.17-1.08 (m, 2H)。

15 実施例 2 (119)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシ-2-メチルヘキサンアミド



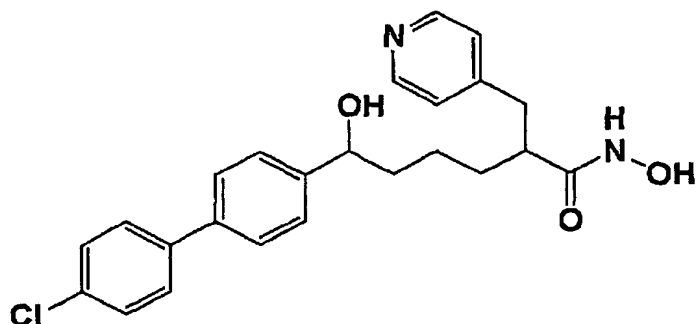
T L C : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.33 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H), 7.68-7.57 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 4H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 3H), 1.34-1.15 (m, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

5

## 実施例 2 (120)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イルメチル)ヘキサンアミド



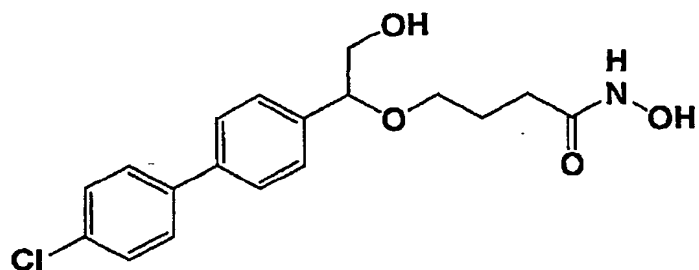
10 T L C : R f 0.45 (塩化メチレン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.74 (dd,  $J = 13.8, 9.5$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 13.8, 6.0$  Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H),

15 1.62-1.46 (m, 3H), 1.40-1.18 (m, 3H)。

## 実施例 2 (121)

N-ヒドロキシ-4-{1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-2-ヒドロキシエトキシ}ブタンアミド

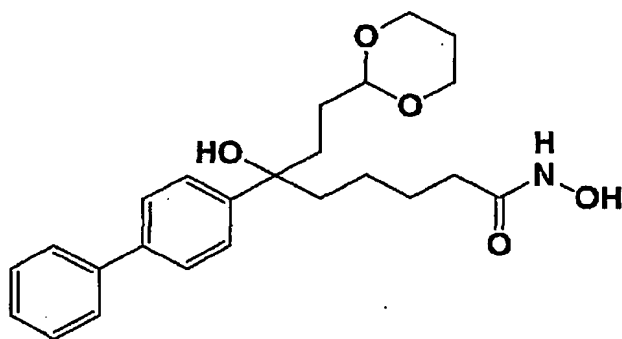


TLC : R f 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (br, 1H), 8.66 (br, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (m, 1H),  
 5 4.31 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 11.5, 6.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H)。

## 実施例 2 (1 2 2)

N-ヒドロキシ-8-(1, 3-ジオキサソ-2-イル)-6-ヒドロキシ  
 10 -6-(4-フェニルフェニル)オクタンアミド

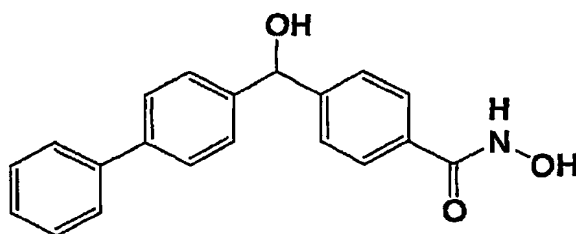


TLC : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.30 (m, 5H), 4.65 (s, 1H), 4.34 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 1.86-1.23 (m, 12H), 1.11-0.82 (m, 2H)。

## 実施例 2 (1 2 3)

N-ヒドロキシ-4-[1-ヒドロキシ-1-(4-フェニルフェニル)メチル]ベンズアミド

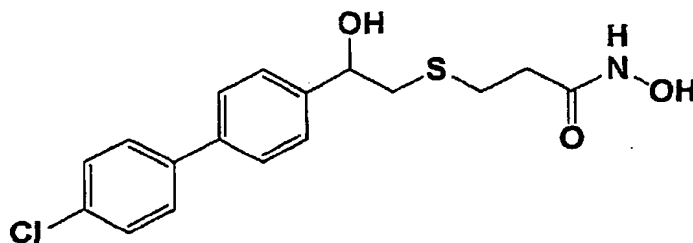


5 TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.13 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.03 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 3.9 Hz, 1H)。

## 10 実施例 2 (1 2 4)

N-ヒドロキシ-3-{2-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-2-ヒドロキシエチルチオ}プロパンアミド

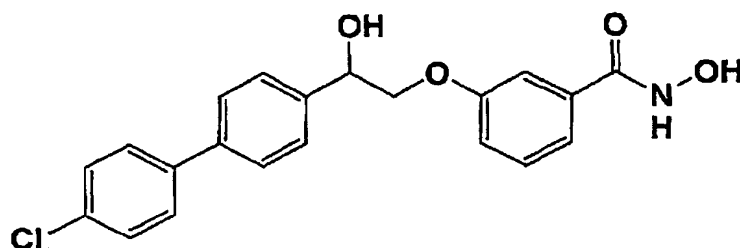


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.55-10.20 (br, 1H), 8.90-8.65 (br, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.60-5.40 (m, 1H), 4.87-4.62 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

## 実施例 2 (125)

N-ヒドロキシ-3-{2-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-2-ヒドロキシエトキシ}ベンズアミド

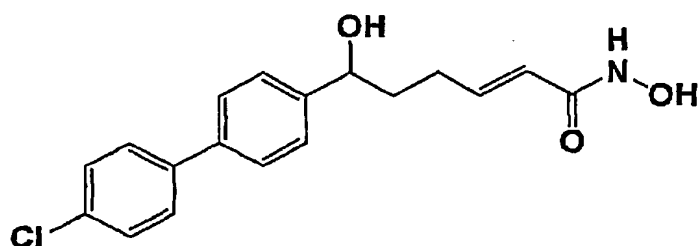


5 TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.18 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.15-7.02 (m, 1H), 5.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.08 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

## 10 実施例 2 (126)

(2E)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキソ-2-エンアミド

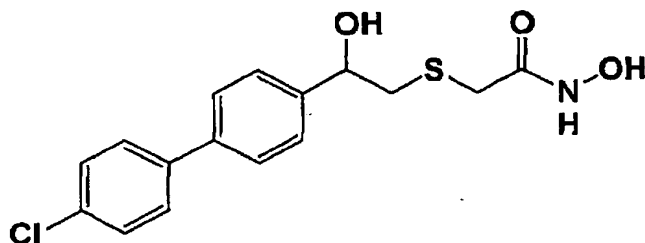


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.49 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (dt, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

## 実施例 2 (127)

N-ヒドロキシ-2-〔2-〔4-(4-クロロフェニル)フェニル〕-2-ヒドロキシエチルチオ〕アセタミド



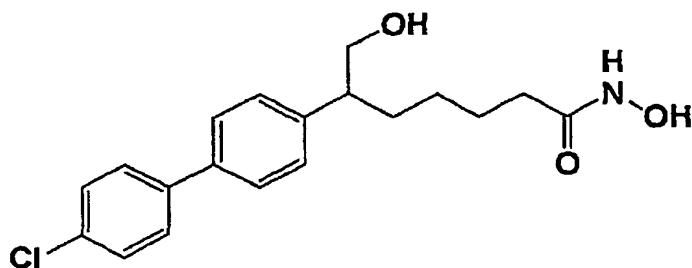
TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.80-10.20 (br, 1H), 9.10-8.80 (br, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80-5.30 (m, 1H), 4.75 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.87 (d, J = 6.3 Hz, 2H)。

10

## 実施例 2 (128)

N-ヒドロキシ-6-〔4-(4-クロロフェニル)フェニル〕-7-ヒドロキシヘプタンアミド



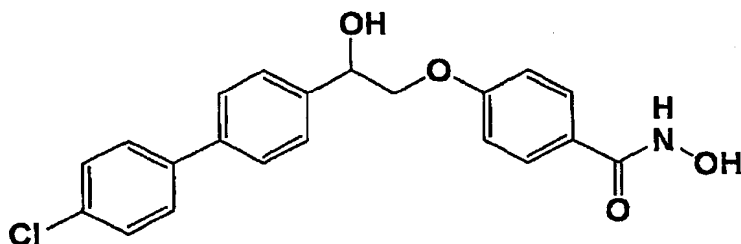
15 TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.70

(m, 1H), 1.55-1.36 (m, 3H), 1.17-1.03 (m, 2H)。

## 実施例 2 (129)

N-ヒドロキシ-4-{2-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-2-  
5 -ヒドロキシエトキシ}ベンズアミド

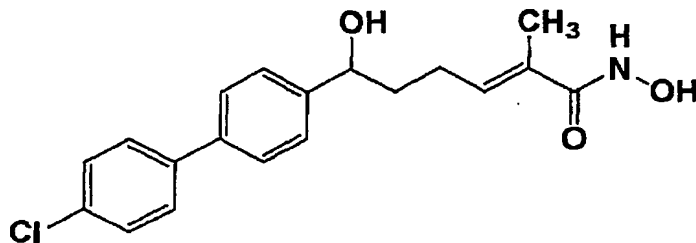


TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.30-10.70 (br, 1H), 9.20-8.60 (br, 1H), 7.80-7.60 (m, 6H),  
7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.72 (m,  
10 1H), 4.99 (m, 1H), 4.10 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

## 実施例 2 (130)

(2E)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-  
-6-ヒドロキシ-2-メチルヘキソ-2-エンアミド



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

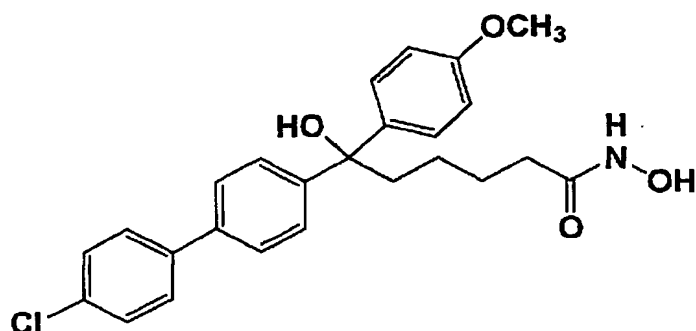
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.62-10.42 (br, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J =  
8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.23-6.09 (m, 1H),



4.57 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 5H)。

実施例 2 (131)

N-ヒドロキシー-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒド  
5 ロキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサナムイド

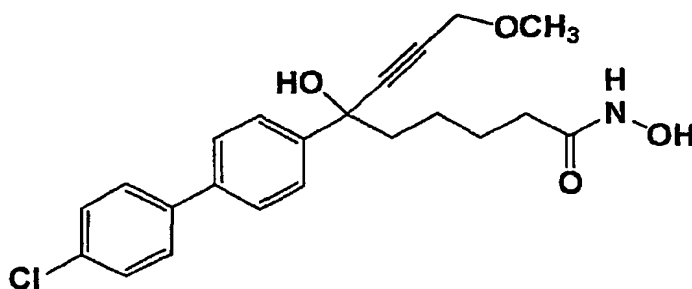


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.26 (brs, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J  
10 = 9.0 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 7.5 Hz,  
2H), 1.48 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 2H)。

実施例 2 (132)

N-ヒドロキシー-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒド  
15 ロキシ-9-メトキシノノ-7-インアミド



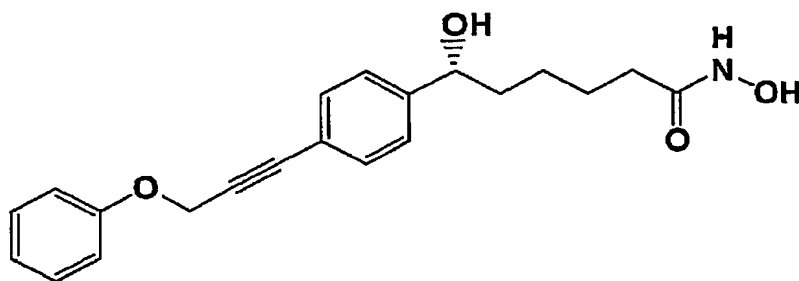
TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 4H)。

5

## 実施例 2 (133)

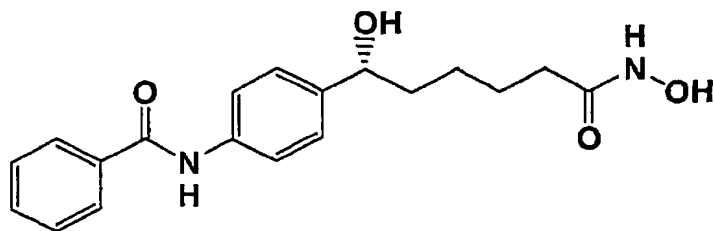
(6R) -N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-[4-(3-フェノキシプロポ-1-イニル)フェニル]ヘキサンアミド



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.27 (brs, 1H), 8.61 (brs, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 1.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.08 (m, 6H)。

## 15 実施例 2 (134)

(6R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

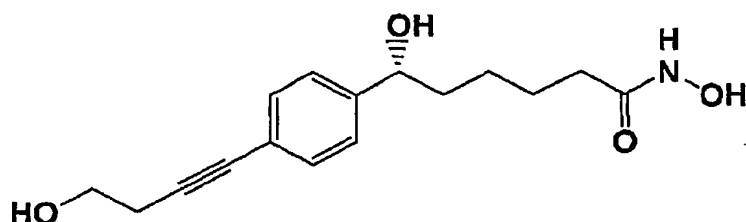


TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.1,  
 1.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.42 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
 5.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 1.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.35 (m,  
 5 4H), 1.35-1.00 (m, 2H)。

### 実施例 2 (135)

N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-[4-(4-ヒドロキシブト-1-  
 イニル)フェニル]ヘキサンアミド

10

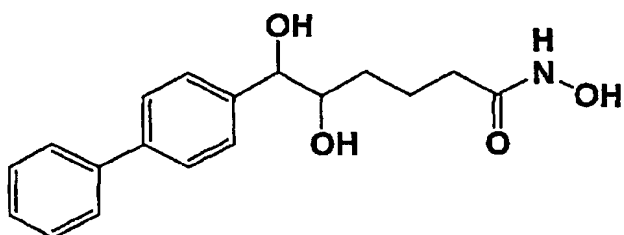


15

TLC : R f 0.46 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.27 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.50-4.42  
 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 1.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56-1.08 (m,  
 6H)。

### 実施例 2 (136)

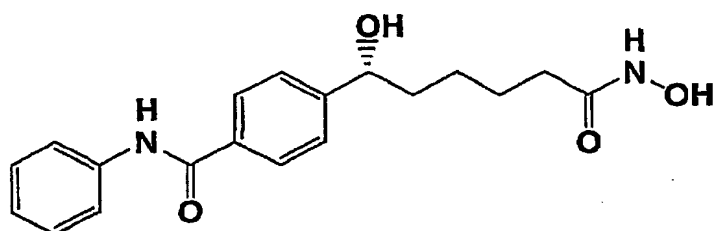
N-ヒドロキシ-6-(4-フェニルフェニル)-5,6-ジヒドロキシヘ  
 キサンアミド



TLC: Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46-7.30 (m, 5H), 5.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H),  
 5 4.39-4.36 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 1H), 1.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H),  
 1.49-1.02 (m, 3H)。

#### 実施例 2 (137)

(6R) -N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-[4-(フェニルカルバ  
 10 モイル) フェニル] ヘキサンアミド

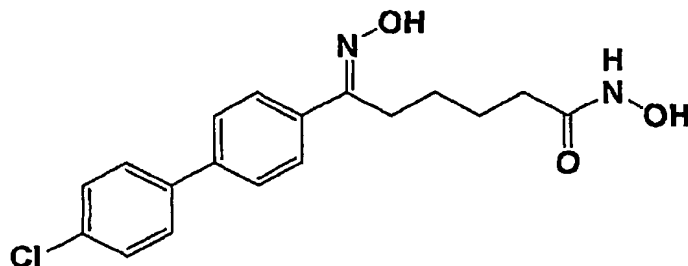


TLC: Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 1H), 5.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68-1.12  
 15 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (138)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒド

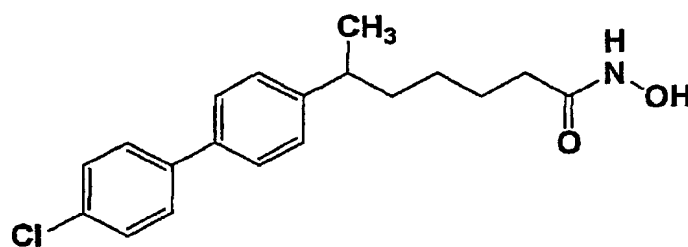
## ロキシイミノヘキサンアミド



TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.20 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.80-7.60 (m, 6H),  
 5 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 1.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.70-1.25 (m, 4H)。

## 実施例 2 (139)

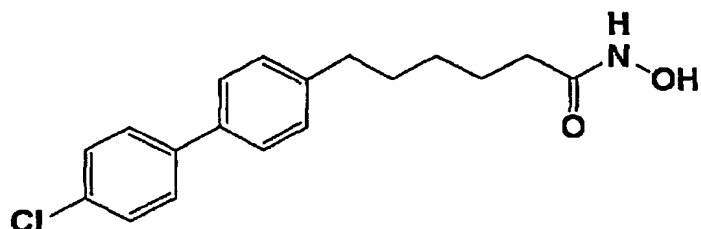
N-ヒドロキシー-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ヘプタンア  
 10 ミド



TLC : Rf 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.27 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.73-2.65  
 15 (m, 1H), 1.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H),  
 1.18-1.08 (m, 2H)。

## 実施例 2 (140)

N-ヒドロキシー-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ヘキサンアミド

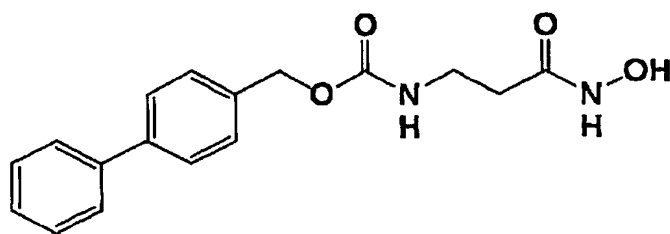


TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (brs, 1H), 8.64 (brs, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.63-1.47 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 2H)。

実施例 2 (141)

- 10 N-ヒドロキシー-3-[(4-フェニルベンジルオキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド



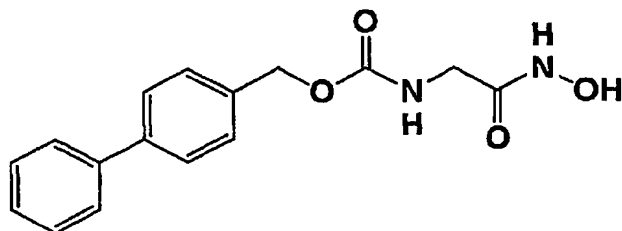
TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.50-7.18 (m, 6H), 5.01 (s, 2H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

実施例 2 (142)

N-ヒドロキシー-2-[(4-フェニルベンジルオキシカルボニル)アミノ]

## アセタミド

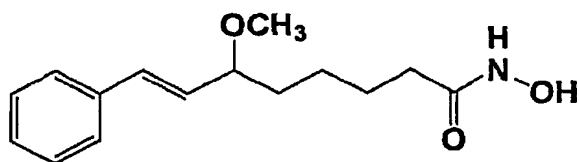


TLC : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.50-7.22 (m, 5 6H), 5.03 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。

## 実施例 2 (143)

(7E) -N-ヒドロキシー-6-メトキシ-8-フェニルオクト-7-エン  
アミド



10

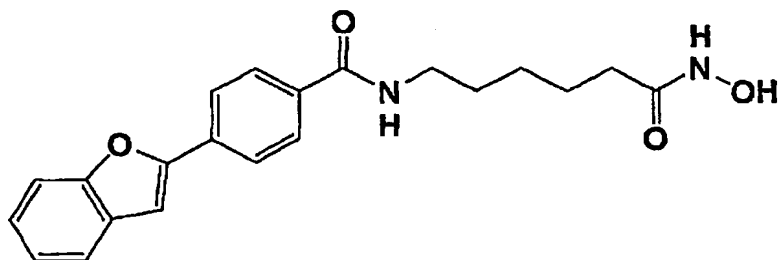
TLC : R f 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50-7.20 (m, 5H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 15.8 Hz and 7.6 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)。

15

## 実施例 2 (144)

N-ヒドロキシー-6- { [4-(ベンゾ [b] フラン-2-イル) ベンゾイ  
ル] アミノ } ヘキサンアミド

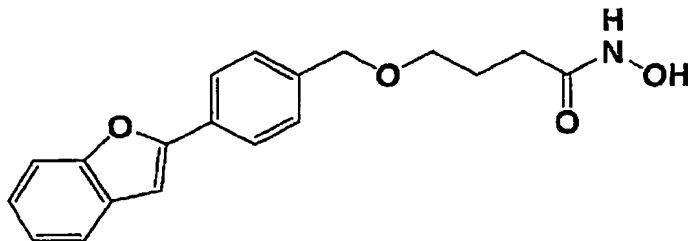


TLC : Rf 0.28 (クロロホルム ; メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (1H, s), 8.80-8.50 (1H, br.s), 8.54 (1H, t, 5.6Hz), 8.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.71-7.62 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.39-7.23 (2H, m), 3.30-3.21 (2H, m), 1.95 (2H, t, J=7.2Hz), 1.59-1.46 (4H, m), 1.36-1.20 (2H, m)。

#### 実施例 2 (145)

N-ヒドロキシ-4-[4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)ベンジルオキシ]ブタンアミド



TLC : Rf 0.31 (クロロホルム ; メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.37 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz), 7.70-7.58 (2H, m), 7.46 (2H, d, J=8.1Hz), 7.42 (1H, s), 7.36-7.22 (2H, m), 4.51 (2H, s), 3.46 (2H, t, J=6.3Hz), 2.06 (2H, t, J=7.4Hz), 1.87-1.73 (2H, m)。

#### 実施例 3 ~ 実施例 3 (2)

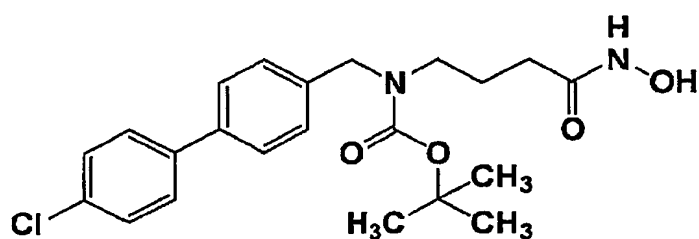
参考例 1 で製造した化合物に相当するカルボン酸を用いて、実施例 1 → 実



施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

### 実施例 3

- 5 N-ヒドロキシー-4- { t-ブトキシカルボニル [4- (4-クロロフェニル) フェニルメチル] アミノ } ブタンアミド

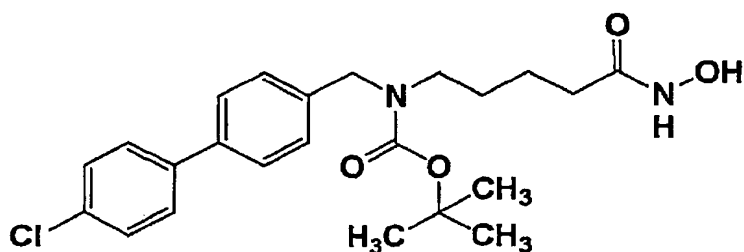


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.22 (br, 1H), 8.80-8.20 (br, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.27 (br, 2H), 2.18 (br, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

### 実施例 3 (1)

- 15 N-ヒドロキシー-5- { t-ブトキシカルボニル [4- (4-クロロフェニル) フェニルメチル] アミノ } ペンタンアミド



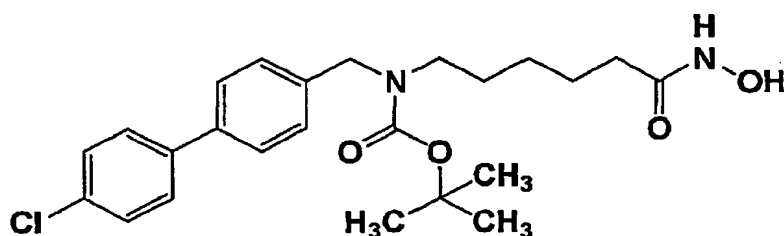
TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.55 (br, 1H), 9.00-8.30 (br, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.39

(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.23 (br, 2H), 2.20 (br, 2H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

### 実施例 3 (2)

- 5 N-ヒドロキシ-6- { t-ブトキシカルボニル [4- (4-クロロフェニル) フェニルメチル] アミノ } ヘキサンアミド

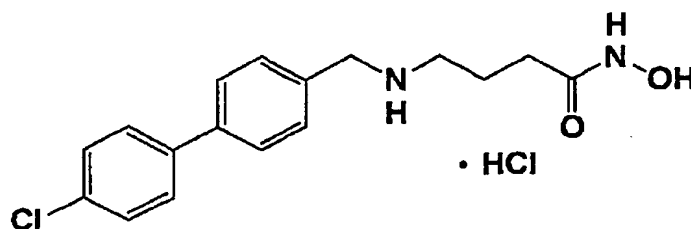


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.66-8.70 (br, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.41 (brs, 2H), 3.18 (br, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 4H), 1.44 (brs, 9H), 1.31-1.24 (m, 2H)。

### 実施例 4

- 15 N-ヒドロキシ-4- { [4- (4-クロロフェニル) フェニルメチル] アミノ } ブタンアミド・塩酸塩



実施例 3 で製造した化合物 (700 mg) の酢酸エチルーテトラヒドロフラン-塩化メチレン混合溶媒の溶液に 4 N 塩酸-酢酸エチル (5 ml) を 0℃

で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。析出した白色固体をろ取し、ヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物（520mg）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

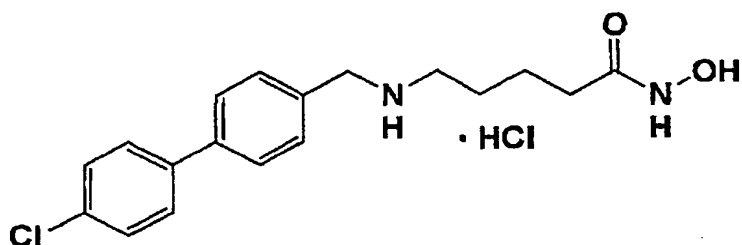
- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (quint, J = 7.2 Hz, 2H)。

実施例4 (1) ~ 実施例4 (2)

- 10 実施例3で製造した化合物の代わりに実施例3 (1) ~ 実施例3 (2) で製造した化合物を用いて、実施例4で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例4 (1)

- 15 N-ヒドロキシ-5- { [4-(4-クロロフェニル) フェニルメチル] アミノ } ペンタンアミド・塩酸塩

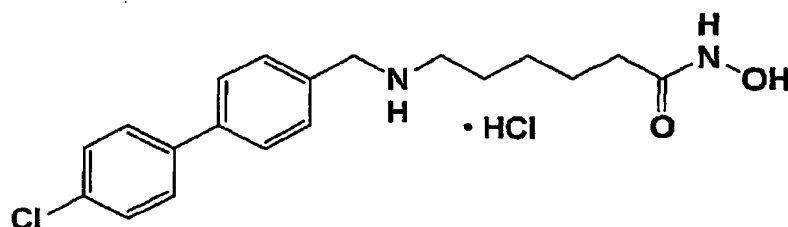


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H)。

## 実施例 4 (2)

N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-クロロフェニル) フェニルメチル] アミノ } ヘキサンアミド・塩酸塩

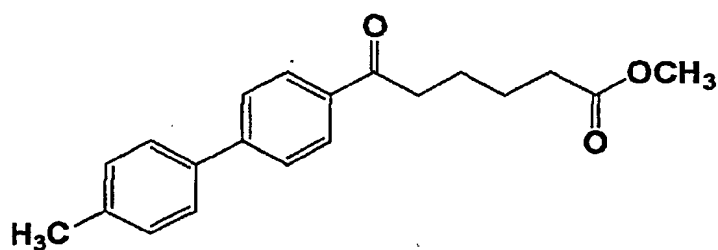


5 TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.06 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

## 10 参考例 2

5- [4- (4-メチルフェニル) ベンゾイル] ペンタン酸・メチルエステル



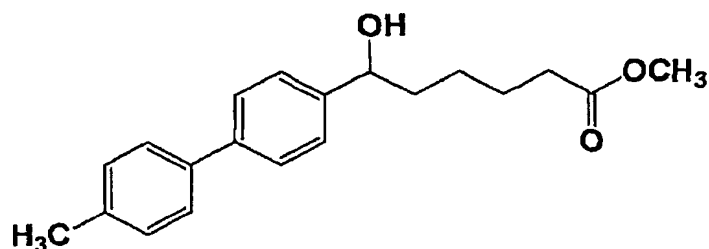
15 三塩化アルミニウム (14 g) の塩化メチレン (400 ml) 懸濁液に 0℃ で 4- (4-メチルフェニル) ベンゼン (10.0 g) を加え、次にメチルアジポイルクロライド (8.2 ml) の塩化メチレン (40 ml) 溶液を滴下した。混合物を 0℃ で 5 時間攪拌後、室温に昇温した。反応混合物を注意深く氷水にあげ、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 N 塩酸および水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (17.4 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

### 5 参考例 3

6-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキサン酸・メチルエステル

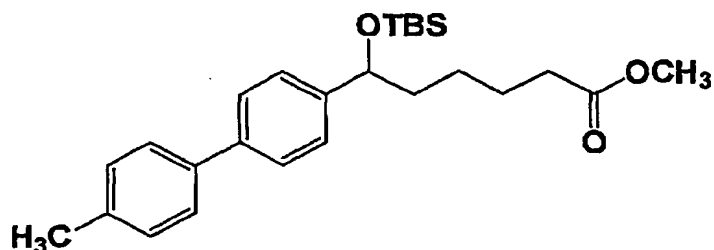


参考例 2 で製造した化合物 (15.4 g) の塩化メチレン (125 ml) - メタノール (125 ml) 溶液に 0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (1.47 g) を加え、同温度で混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15 ~ 75 : 25) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (14.2 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

### 参考例 4

6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキサン酸・メチルエステル



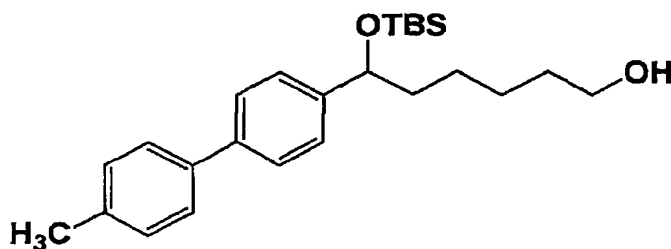
参考例 3 で製造した化合物 (3.59 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (2  
2 ml) 溶液にイミダゾール (2.11 g) および t-ブチルジメチルシリルクロ  
ライド (2.60 g) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和塩化ア  
5 ンモニウムを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘ  
キサン : 酢酸エチル = 95 : 5) で精製し、以下の物性値を有する標題化合  
物 (4.92 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J =  
8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H),  
2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.21 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.12 (s, 3H)。

#### 参考例 5

15 6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキサノール



水素化リチウムアルミニウム (437 mg) のテトラヒドロフラン (50

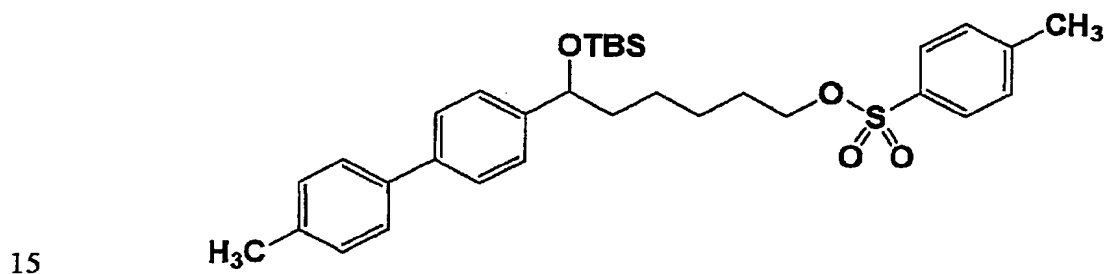
m l) 溶液に 0℃で参考例 4 で製造した化合物 (4.90 g) のテトラヒドロフラン (50 m l) 溶液を滴下し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。再び 0℃に冷却し、反応混合物に硫酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物をろ過し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.88 g) を得た。なお、本粗生成物はこれ以上の精製をせず、次の反応にそのまま用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.86-1.21 (m, 8H), 0.89 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)。

#### 参考例 6

6- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) -6- [4- (4-メチルフェニル) フェニル] ヘキシル 4-メチルベンゼンスルホン酸



参考例 5 で製造した化合物 (3.08 g) の塩化メチレン (39 m l) 溶液に 0℃でピリジン (5.31 m l) およびトルエンスルホンクロライド (1.77 g) を順次加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.71 g)

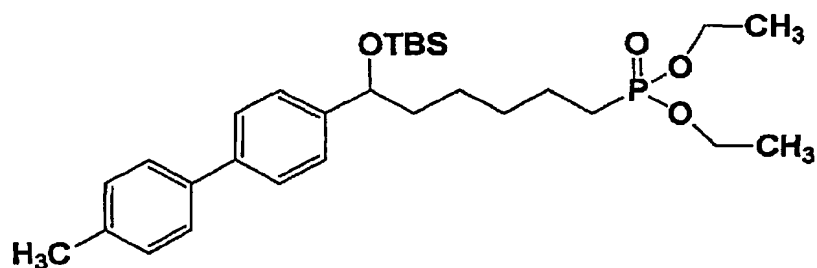
を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.33-7.21 (m, 6H),  
4.64-4.60 (m, 1H), 3.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.71-1.21 (m,  
5 8H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.13 (s, 3H)。

#### 参考例 7

6-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-[4-(4-メチルフェニル)  
フェニル]ヘキシルホスホン酸・ジエチルエステル



10

水素化ナトリウム (304 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 懸濁液にジエチルホスホン酸 (1.05 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。混合物に参考例 6 で製造した化合物 (2.10 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液を加え、85℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽  
15 和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.22 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

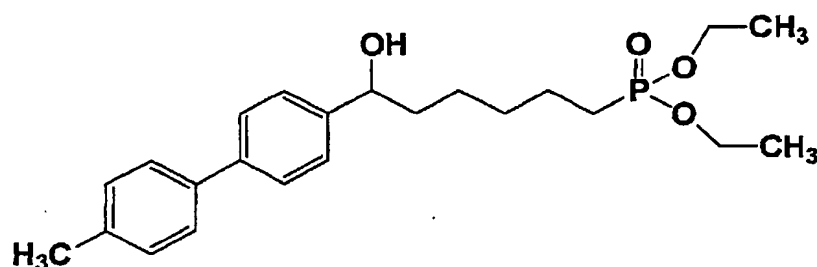
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.78-1.23 (m, 10H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.12 (s,



3H)。

#### 実施例 5

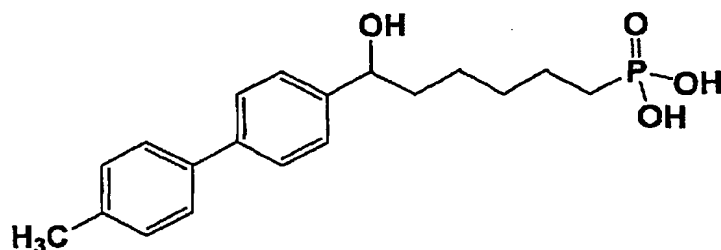
- 6-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキシルホ  
5 スホン酸・ジエチルエステル



- 参考例 7 で製造した化合物 (1.27 g) のテトラヒドロフラン (24 ml) 溶  
液に 1 M テトラブチルアンモニウムフルオライド (4.9 ml) を加え、室温で  
攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで  
10 抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食  
塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1～酢酸エチル  
～酢酸エチル：メタノール=9：1) で精製し、以下の物性値を有する本発  
明化合物 (1.00 g) を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：4)。

#### 実施例 6

6-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキシルホ  
スホン酸



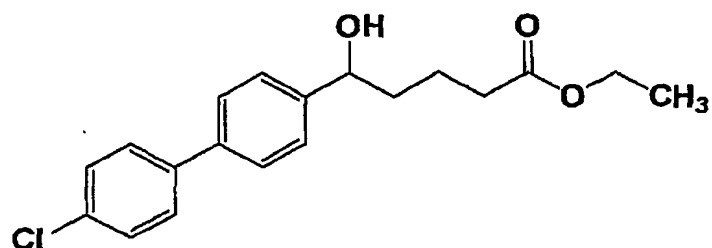
実施例 5 で製造した化合物 (50 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液  
 にヨウ化ナトリウム (93 mg) およびトリメチルシリルクロライド (15  
 6  $\mu$  l) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に塩化アンモニウム  
 5 を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
 水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。  
 残渣にテトラヒドロフラン (2 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
 (2 ml) を加え、混合物を 2 時間還流した。反応混合物を放冷後、酢酸エ  
 チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
 10 後、濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、ろ過し、以下の物性  
 値を有する本発明化合物 (29 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J  
 = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.65-1.18 (m,  
 15 10H)。

#### 参考例 8

5-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-5-ヒドロキシペンタン酸・  
 エチルエステル



- 4- (4-メチルフェニル) ベンゼンの代わりに4-クロロジフェニル、  
メチルアジポイルクロライドの代わりにエチルグルタリルクロライドを用い  
て、参考例2→参考例3で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を  
5 有する標題化合物を得た。

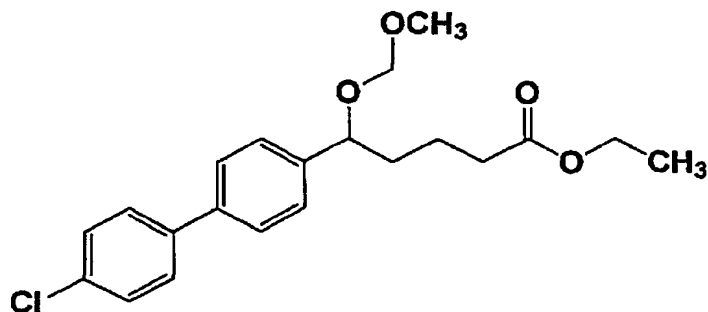
TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

#### 参考例9

5- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -5-メトキシメトキシペン  
タン酸・エチルエステル



- 15 参考例8で製造した化合物 (6.0 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、  
ジイソプロピルエチルアミン (21 ml) を加え、混合物を0℃に冷却し、  
メトキシメチルクロライド (6.8 ml) を滴下し、混合物を室温で終夜攪拌し

た。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (8.5 g) を得た。得られた粗生成物はこれ以上の精製はせず、次の反応に用いた。

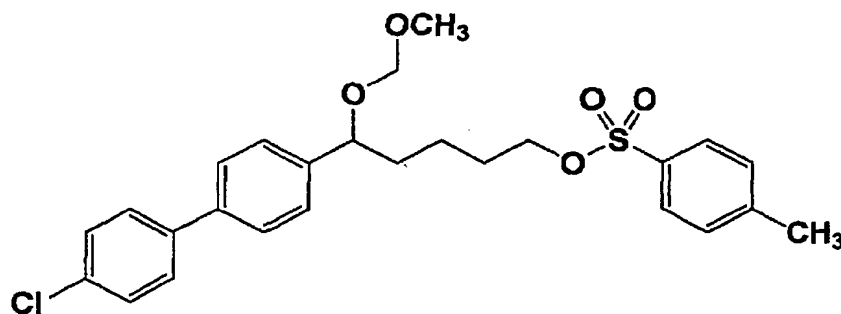
- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93-1.60 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

#### 参考例 10

5- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -5-メトキシメトキシペンチル 4-メチルベンゼンスルホネート



- 15 参考例 4 で製造した化合物の代わりに参考例 9 で製造した化合物を用いて、参考例 5 → 参考例 6 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

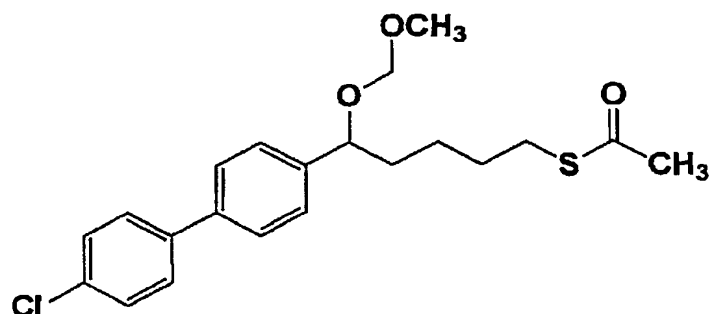
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 4.55 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.88-1.32
- 20

(m, 6H)。

# 実施例 7

5-アセチルチオ-1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-1-メ  
5 トキシメトキシペンタン



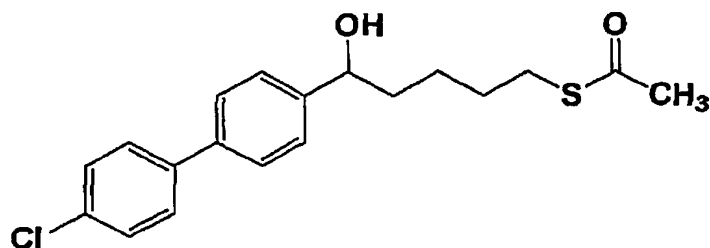
参考例 10 で製造した化合物 (510 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にアセチルチオカリウム (140 mg) を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を  
10 水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (390 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.35 (m, 4H)。

# 実施例 8

20 5-アセチルチオ-1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ペンタノール



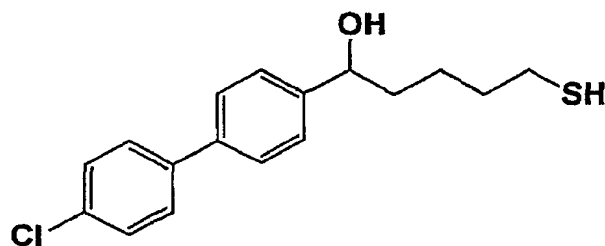
実施例 7 で製造した化合物 (390 mg) のジオキサン (10 ml) 溶液に 1 N 塩酸 (3 ml) を加え、混合物を 90℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次  
 5 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (220 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J =  
 10 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H),  
 2.31 (s, 3H), 1.91-1.35 (m, 6H)。

#### 実施例 9

15 1- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -5-メルカプトペンタノール



実施例 8 で製造した化合物 (200 mg) の無水メタノール (10 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えた。混合物をアルゴン

雰囲気下、室温で30分間攪拌後、反応混合物を冷希塩酸に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（150 mg）を得た。

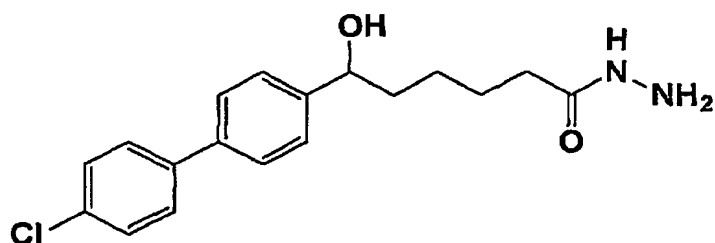
TLC：R<sub>f</sub> 0.32（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.54（d, J = 8.7 Hz, 2H）, 7.51（d, J = 8.7 Hz, 2H）, 7.41（d, J = 8.7 Hz, 2H）, 7.40（d, J = 8.7 Hz, 2H）, 4.73（t, J = 6.5 Hz, 1H）, 2.53（q, J = 7.5 Hz, 2H）, 1.91-1.37（m, 6H）, 1.33（t, J = 7.5 Hz, 1H）。

10

#### 実施例10

N-アミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



15 6-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ヘキサン酸（300 mg）のエタノール（10 ml）溶液に、ヒドラジン（5 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。析出物をろ取し、エタノールで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物（190 mg）を得た。

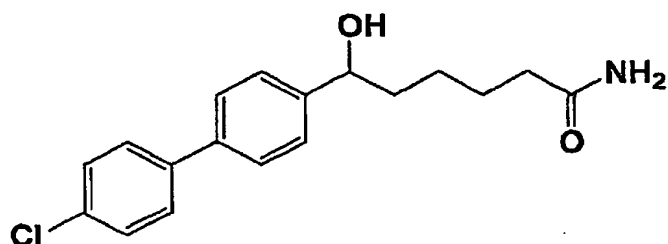
TLC：R<sub>f</sub> 0.38（塩化メチレン：酢酸エチル＝6：1）；

20 NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.98（brs, 1H）, 7.68（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 7.60（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 7.50（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 7.39（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 5.15（d, J = 4.5 Hz, 1H）, 4.53（m, 1H）, 4.11（m, 2H）, 1.98（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.65-1.55（m, 2H）, 1.55-1.45（m, 2H）,

1.40-1.19 (m, 2H)。

# 実施例 1 1

6- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -6-ヒドロキシヘキサンア  
ミド



6-ヒドロキシ-6- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] ヘキサン  
酸 (600mg) のエタノール (20ml) 溶液に、アンモニア水 (5ml)  
を加え、混合物を室温で終夜、70℃で5時間攪拌した。さらに、アンモニ  
10 アガスを吹き込み、飽和させた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸  
エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製し、以下の物性値  
を有する本発明化合物 (160mg) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル) ;

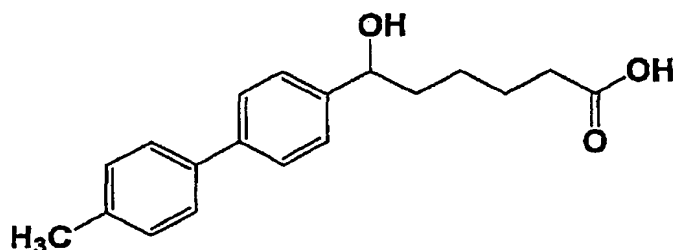
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J  
=8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 (br, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.15 (d, J=4.5  
Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 2.01 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H),  
1.40-1.20 (m, 2H)。

20

# 参考例 1 1

6-ヒドロキシ-6- [4- (4-メチルフェニル) フェニル] ヘキサン酸





参考例 3 で製造した化合物 (1.25 g) のメタノール (300 ml) 溶液に、  
5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 ml) を加え、70℃で2時間攪拌した。  
不溶物をろ過により除去後、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。

5 有機層を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.11 g) を得た。

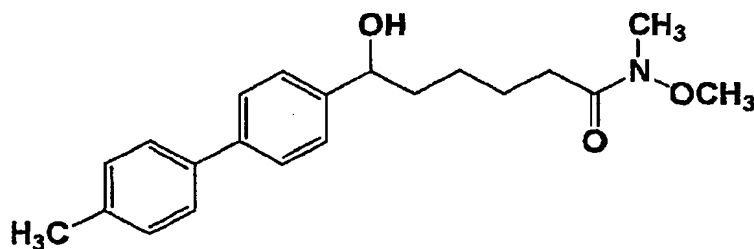
TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (brs, 1H), 4.55-4.49 (m,

10 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64-1.20 (m, 6H)。

## 実施例 12

N-メトキシ-N-メチル-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]-  
-6-ヒドロキシヘキサナムド



15

N-(1-メチル-1-メトキシエトキシ)アミンの代わりにN-メチル-  
-N-メトキシアミンならびに参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例  
11 で製造した化合物を用いて、実施例 1 で示される方法と同様に操作して、

以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) ;

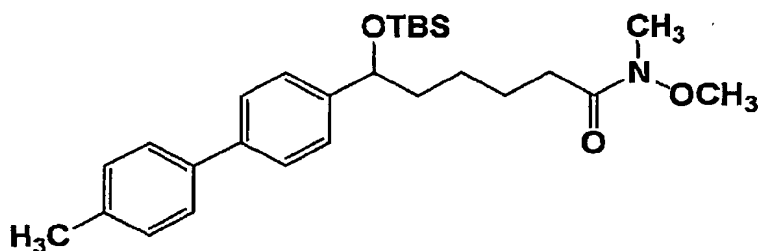
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.16 (s, 3H),

5 2.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.31 (m, 6H)。

#### 参考例 12

N-メトキシ-N-メチル-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキサンアミド

10



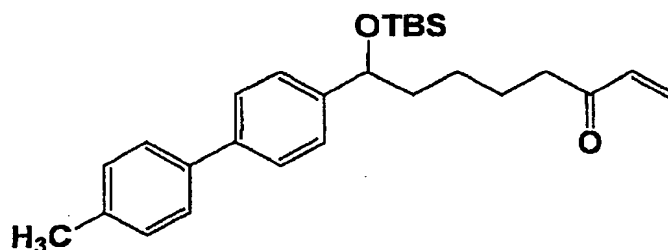
参考例 3 で製造した化合物の代わりに実施例 12 で製造した化合物を用いて参考例 4 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.83-1.25 (m, 6H), 1.89 (s, 9H), 0.33 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)。

#### 20 参考例 13

8-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-8-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]-3-オキソオクト-1-エン



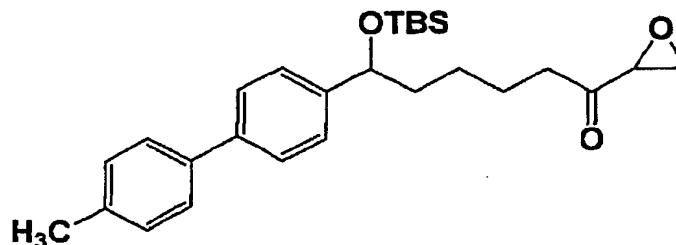
- 参考例 1 2 で製造した化合物 (5.46 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液にビニルブROMマグネシウム (16.5 ml) を加え、混合物を -15 °C で 1 時間、0 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.33 (dd, J = 17.7, 10.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.7, 1.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 2.55 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.25 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.30 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)。

#### 15 参考例 1 4

6-(4-tert-butylジメチルシリルオキシ)-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]-1-(オキシラン-2-イル)ヘキサン-1-オン



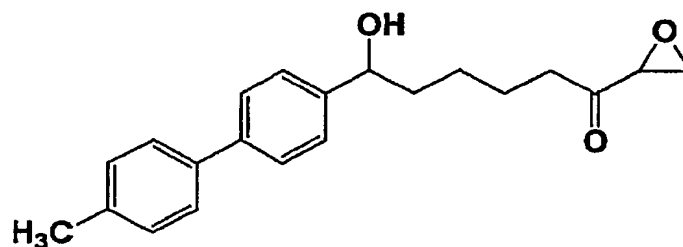
参考例 13 で製造した化合物 (1.32 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 0℃ で N-ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド (トリトン B ; 登録商標) (0.15 ml) および t-ブチルペルオキシド (3.1 ml) を加え、混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム  
 5 および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 90 : 10) で精製し以下の物性値を有する標題化合物 (1.45 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.40 (d, J = 4.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.0, 4.5 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 6.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.23 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.12 (s, 3H)。

### 15 実施例 13

6-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]-1-(オキシラン-2-イル)ヘキサン-1-オン



参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 14 で製造した化合物を用いて実施例 5 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明  
 20 化合物を得た。

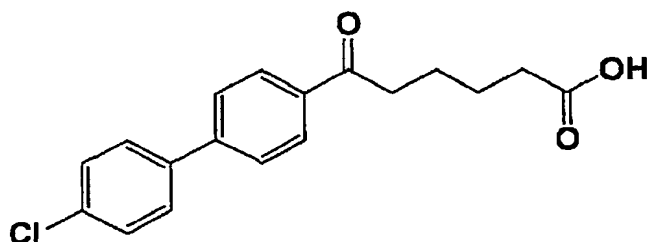
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.11 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.35 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.63-1.12 (m, 6H)。

5

## 参考例 1 5

5 - [4 - (4 - クロロフェニル) ベンゾイル] ペンタン酸



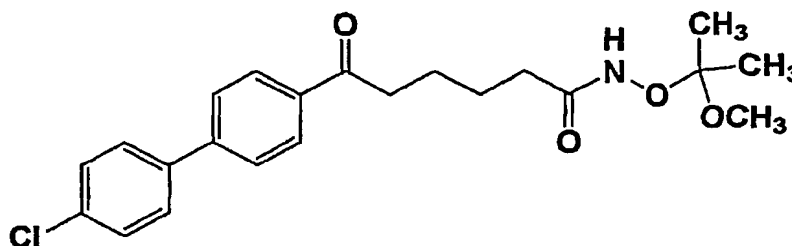
5 - [4 - (4 - クロロフェニル) ベンゾイル] ペンタン酸・エチルエステル (1.25 g) のメタノール (300 ml) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 ml) を加え、70°C で2時間攪拌した。不溶物をろ過により除去後、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.11 g) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H)。

## 20 実施例 1 4

N - (1 - メチル - 1 - メトキシエトキシ) - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) ベンゾイル] ペンタンアミド



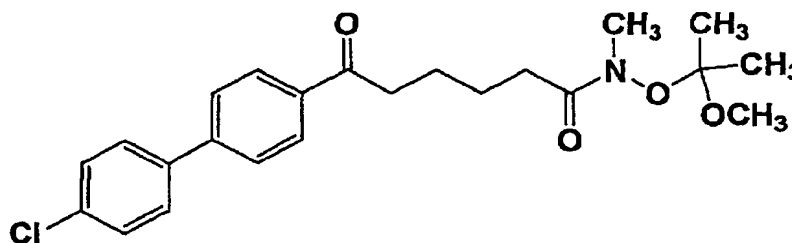
参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 15 で製造した化合物を用いて、実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.35 (brs, 3H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.50-2.19 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.44 (s, 6H)。

#### 10 実施例 15

N- (1-メトキシ-1-メチルエトキシ) -N-メチル-5- [4- (4-クロロフェニル) ベンゾイル] ペンタンアミド



実施例 14 で製造した化合物 (300 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (35 mg) を加え、室温で 30 分攪拌した。混合物を 0℃に冷却後、ヨウ化メチル (54 μl) を加え、室温で一時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エ

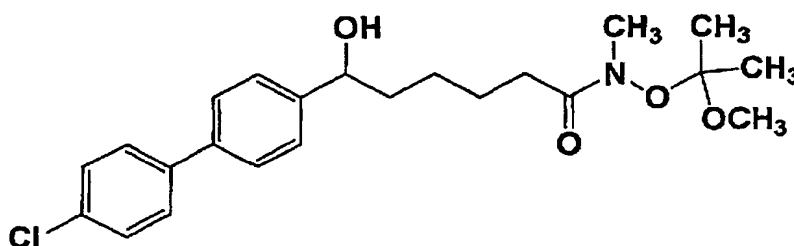
チル＝2：1→n－ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン＝1：1：0.02)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(124mg)を得た。

TLC：Rf 0.52 (n－ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.43 (s, 6H)。

#### 実施例 16

N－(1－メトキシ－1－メチルエトキシ)－N－メチルー6－[4－(4－クロロフェニル)フェニル]－6－ヒドロキシヘキサンアミド



参考例2で製造した化合物の代わりに実施例15で製造した化合物を用いて、参考例3で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

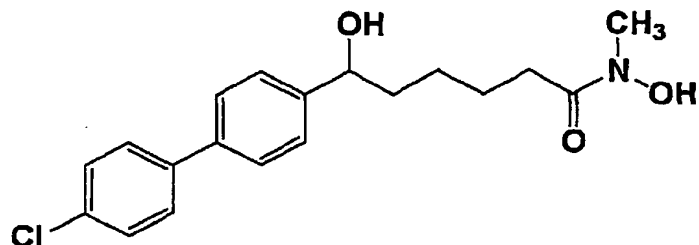
TLC：Rf 0.32 (n－ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.74 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.54-1.34 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。

#### 実施例 17

N－ヒドロキシ－N－メチルー6－[4－(4－クロロフェニル)フェニル]

ー6ーヒドロキシヘキサンアミド



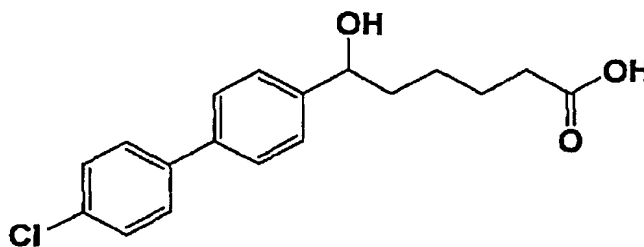
実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 16 で製造した化合物を用いて、実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発  
5 明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.71 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.54  
10 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H)。

#### 参考例 16

6- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -6-ヒドロキシヘキサン酸



15 参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 15 で製造した化合物を用いて参考例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : テトラヒドロフラン : 酢酸 = 10 : 4 :



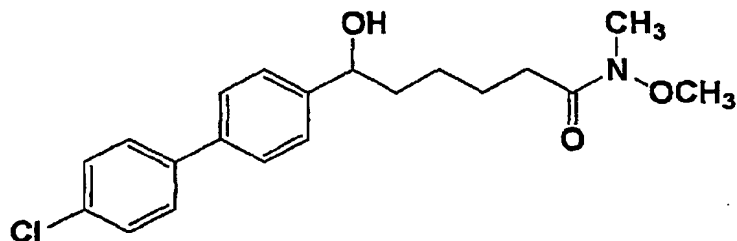
1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8$  Hz, 2H),  
7.49 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 5.16 (bs, 1H), 4.65-4.40 (m, 1H), 2.18  
(t,  $J = 7$  Hz, 2H), 1.80-1.05 (m, 6H)。

5

### 実施例 18

N-メトキシ-N-メチル-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]  
-6-ヒドロキシヘキサンアミド



- 10 参考例 16 で製造した化合物 (318 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (229 mg) を加え、0℃に冷却し、N-メトキシ-N-メチルアミン・塩酸塩 (146 mg)、トリエチルアミン (553  $\mu$ l) および 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (287 mg) を順次加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (207 mg) を得た。
- 15
- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.74 (dd,  $J = 7.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H),

3.16 (s, 3H), 2.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.92-1.36 (m, 6H)。

#### 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ N-ヒドロキシー 6- [ (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘキサナムイド ..... 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) ..... 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ..... 0.1 g
- 10 ・ 微結晶セルロース ..... 4.7 g

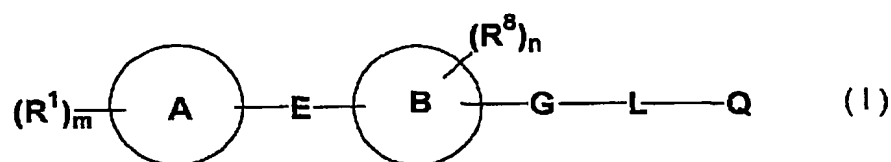
#### 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- ・ N-ヒドロキシー 6- [ (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘキサナムイド ..... 2.0 g
- ・ マンニトール ..... 20 g
- ・ 蒸留水 ..... 500 ml

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 [式中、 $R^1$ は
- (a) C 1～8アルキル基、
  - (b) C 2～8アルケニル基、
  - (c) C 2～8アルキニル基、
  - (d) ハロゲン原子、
  - 10 (e) ニトロ基、
  - (f) シアノ基、
  - (g) トリフルオロメチル基、
  - (h) トリフルオロメトキシ基、
  - (i)  $-\text{OR}^2$ 基、
  - 15 (j)  $-\text{SR}^2$ 基、
  - (k)  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 基、
  - (l)  $-\text{COR}^5$ 基、
  - (m) ケト基、
  - (n) Cyc 1基、
  - 20 (o)  $-\text{OR}^2$ 基、 $-\text{SR}^2$ 基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 基、 $-\text{COR}^5$ 基またはCyc 1基  
によって置換されたC 1～8アルキル基、
  - (p)  $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基、
  - (q)  $-\text{SOR}^{10}$ 基、

- (r)  $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-OR^{11}$ 基、
- (s) シアノ基、 $-SO_2R^{10}$ 基、 $-SOR^{10}$ 基、または $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-OR^{11}$ 基によって置換された $C1\sim8$ アルキル基、
- (t)  $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、
- 5 (u)  $-S-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、
- (v)  $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、または $-S-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換された $C1\sim8$ アルキル基、
- (w)  $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基、 $Cyc1$ 基、シアノ基、 $-SO_2R^{10}$ 基、 $-SOR^{10}$ 基、 $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-O$
- 10  $R^{11}$ 基、 $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、または $-S-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換された $C2\sim8$ アルケニル基、または
- (x)  $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基、 $Cyc1$ 基、シアノ基、 $-SO_2R^{10}$ 基、 $-SOR^{10}$ 基、 $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-O$
- 15  $R^{11}$ 基、 $-O-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基、または $-S-(C1\sim8\text{アルキレン})-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換された $C2\sim8$ アルキニル基を表わし、
- $R^2$ は水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim9$ アシル基、または $Cyc1$ 基を表わし、
- 20  $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim9$ アシル基、または $Cyc1$ 基を表わし、
- $R^5$ は水酸基、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 基、または $Cyc1$ 基を表わし、
- $R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、または
- 25  $Cyc1$ 基を表わし、
- $R^{10}$ は $C1\sim8$ アルキル基、または $Cyc1$ 基を表わし、

Cyc1基は

- (a) C3～7の単環式炭素環、または
- (b) 1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表わし、

5 R<sup>11</sup>は水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基、またはCyc1基を表わし、

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基またはCyc1基を表わし、

mは0または1～5の整数を表わし、

10 Aは

- (a) 単結合、
- (b) C3～15の単環、二環または三環式炭素環、または
- (c) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、

15 Eは

- (a) 単結合、
- (b) C1～8アルキレン基、
- (c) C2～8アルケニレン基、
- (d) C2～8アルキニレン基、

20 (e) —O—、

(f) —SO<sub>2</sub>NH—基、

(g) —NH—SO<sub>2</sub>—基、

(h) —CONH—基、または

(i) —NHCO—基

25 ((b)～(d)において、該アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基中の1個の飽和炭素原子は酸素原子に置き換わってもよい。)を

表わし、

Bは

- (a) 単結合、
- (b) C 5～15 の単環、二環または三環式炭素環、または
- 5 (c) 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または1～2 個の硫黄原子を含む5～18 員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、

R<sup>8</sup>は

- (a) C 1～8 アルキル基、
- (b) C 1～8 アルコキシ基、
- 10 (c) ハロゲン原子、
- (d) ニトロ基、
- (e) シアノ基、
- (f) トリフルオロメチル基、
- (g) トリフルオロメトキシ基、
- 15 (h) 水酸基、または
- (i) 水酸基で置換されたC 1～8 アルキル基を表わし、

Eが単結合を表わす場合、R<sup>1</sup>とR<sup>8</sup>は一緒になって、C 1～4 アルキレン基を表わしてもよく、

nは0または1～5の整数を表わし、

20 Gは

- (a) 単結合、
- (b)  $-NR^{20}CO-$ 基（基中、R<sup>20</sup>は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）
- (c)  $-CONR^{20}-$ 基（基中、R<sup>20</sup>は前記と同じ意味を表わす。）
- 25 (d)  $-O-$ 基、
- (e)  $-S-$ 基、

(f)  $-\text{SO}-$ 基、

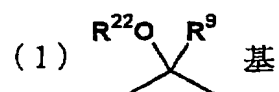
(g)  $-\text{SO}_2-$ 基、

(h)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}-$ 基（基中、 $\text{R}^{20}$ は前記と同じ意味を表わす。）、

(i)  $-\text{CO}-$ 基、

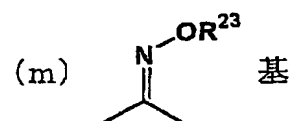
- 5 (j)  $-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{NR}^{23}-$ 基（基中、 $\text{R}^{23}$ は水素原子、 $\text{C}1\sim8$ アルキル基、または $\text{C}1\sim4$ アルコキシカルボニル基を表わす。）、

(k)  $-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 基、

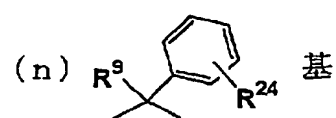


- 10 （基中、 $\text{R}^9$ は水素原子、水酸基、 $\text{C}1\sim8$ アルキル基、 $\text{C}2\sim8$ アルケニル基、 $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、または $\text{C}1\sim8$ アルコキシ基を表わし（該 $\text{C}1\sim8$ アルキル基、 $\text{C}2\sim8$ アルケニル基、 $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、または $\text{C}1\sim8$ アルコキシ基は $\text{Cyc}1$ 基、または $\text{C}1\sim8$ アルコキシ基で置換されてもよい。）、

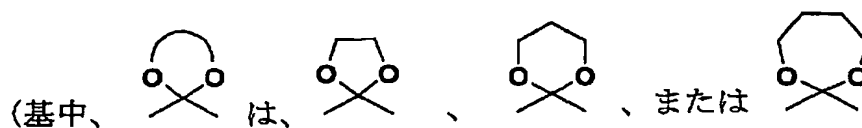
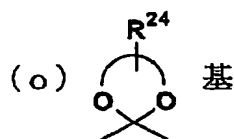
- 15  $\text{R}^{22}$ は水素原子、 $\text{C}1\sim8$ アルキル基、 $\text{C}2\sim8$ アルケニル基、 $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、 $\text{C}1\sim8$ アルコキシ基で置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基、 $\text{C}1\sim8$ アルコキシ基で置換された $\text{C}2\sim8$ アルケニル基、 $\text{C}1\sim8$ アルコキシ基で置換された $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、または $\text{Cyc}1$ 基で置換された $\text{C}2\sim8$ アルコキシアルキル基を表わす。）、



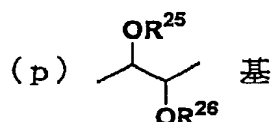
- 20 （基中、 $\text{R}^{23}$ は水素原子、 $\text{C}1\sim8$ アルキル基、 $\text{C}2\sim8$ アルケニル基、 $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、または $\text{C}2\sim8$ アルコキシアルキル基を表わす。）、



（基中、 $\text{R}^{24}$ は $\text{R}^1$ と同じ意味を表わし、 $\text{R}^9$ は前記と同じ意味を表わす。）、



を表わし、 $R^{24}$  は前記と同じ意味を表わす。) 、または



- 5 (基中、 $R^{25}$  および  $R^{26}$  はそれぞれ独立して水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基、C 2 ~ 8 アルキニル基、または C 2 ~ 8 アルコキシアルキル基を表わす。) を表わし、

L は

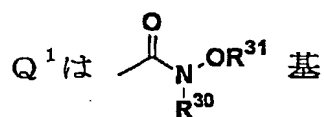
- (a) C 1 ~ 8 アルキレン基、
- 10 (b) C 2 ~ 8 アルケニレン基、
- (c) C 2 ~ 8 アルキニレン基、
- (d) - (C 2 ~ 8 アルケニレン) - (C 2 ~ 8 アルキニレン) - 基、または
- (e) - (C 2 ~ 8 アルキニレン) - (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基
- 15 ((a) ~ (e) において、該アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基中の 1 個または 2 個の飽和炭素原子は、1 個または 2 個の -CO-NH- 基、-NHCO- 基、-CO- 基、-S- 基、-SO- 基、-SO<sub>2</sub>- 基、-O- 基、-SO<sub>2</sub>NH- 基、-NH-SO<sub>2</sub>- 基、フェニレン基、C 3 ~ 8 シクロアルキレン基、またはチエニレン基に置き換わってもよく、これら
- 20 のアルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基は以下の置換基を有してもよい：

- (a) C 1 ~ 8 アルコキシ基、



- (b) 水酸基、  
 (c) C 1～4アルコキシ基で置換されたC 1～4アルコキシ基、  
 (d) C y c l基、  
 (e) C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシ基によって置換され  
 5 たC y c l基)を表わし、

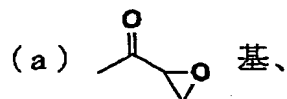
Qは、 $Q^1$ 、または $Q^2$ を表わし、



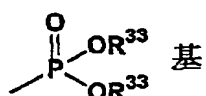
(基中、 $R^{30}$ は水素原子、またはC 1～8アルキル基を表わし、 $R^{31}$ は水素原子、C 1～8アルキル基、またはC 2～8アルコキシアルキル基を表わす。)

- 10 を表わし、

$Q^2$ は



(b)  $-SR^{32}$ 基 (基中、 $R^{32}$ は水素原子、C 1～8アルキル基、または—C (O)—C 1～8アルキル基を表わす。)、

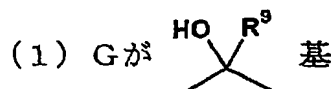
- 15 (c)  基

(基中、 $R^{33}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)、または

(d)  $-C(O)NR^{34}R^{35}$ 基 (基中、 $R^{34}$ は水素原子、またはC 1～8アルキル基を表わし、 $R^{35}$ は水素原子、C 1～8アルキル基、または $NR^{36}R^{37}$ 基 (基中、 $R^{36}$ および $R^{37}$ はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～8アルキル基を表わす。))を表わす。)

- 20

ただし、



(基中、 $R^9$ は前記と同じ意味を表わす。)であり、Lが無置換のテトラメチ

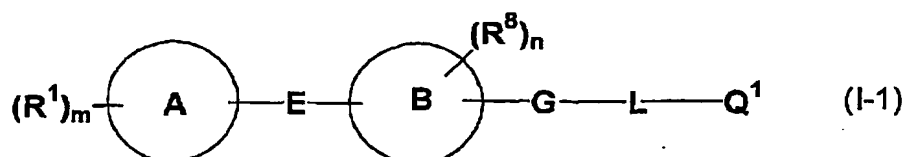
レン基であり、かつEが単結合、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、または $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 基であるとき、Qは $\text{Q}^1$ を表わさず、かつ

(2) A、E、およびBが同時に単結合を表わすことはない。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、その等価体、それらの非毒性塩またはプロドラッグ体を有効成分として含有するIL-6産生阻害剤。

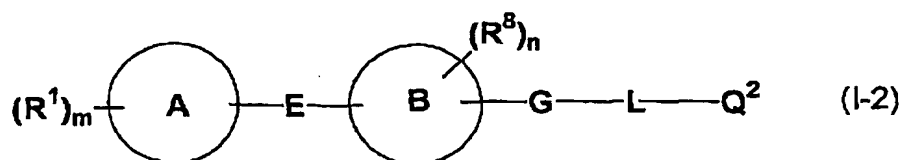
2. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、その等価体、それらの非毒性塩またはプロドラッグ体を有効成分として含有する、各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房内粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症、固形癌(脳腫瘍、頭頸部癌、甲状腺癌、食道癌、胃癌、大腸(結腸、直腸)癌、肝癌、胆嚢・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、副腎癌、神経腫瘍、神経膠腫、骨腫瘍、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟部肉腫、好酸性肉芽腫、悪性黒色腫、皮膚癌、膠芽腫、ウィルムス腫瘍等)の予防および/または治療剤。

3. 一般式(I-1)



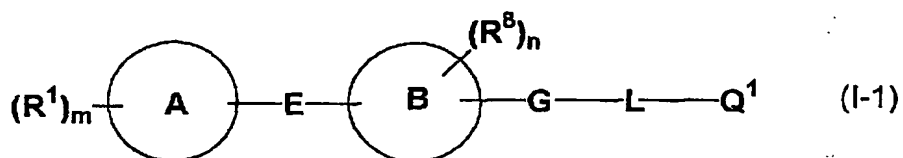
(式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、それらの非毒性塩、またはそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する請求の範囲1記載のIL-6産生阻害剤。

## 4. 一般式 (I-2)



- (式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物の等価体およびその非毒性塩を有効成分として含有する請求の範囲 1 記載の I L-6 産生阻害剤。

## 5. 一般式 (I-1)



- (式中、すべての記号は請求の範囲 1 記載と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

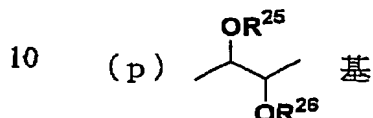
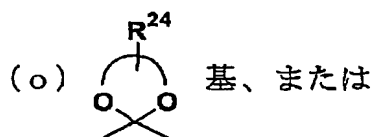
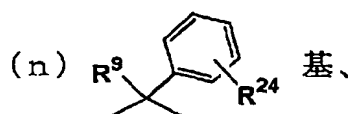
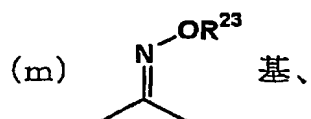
6. G が (b)  $-\text{NR}^{20}\text{CO}-$  基または (c)  $-\text{CONR}^{20}-$  基である請求の範囲 5 記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

7. G が (1) 基である請求の範囲 5 記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

8. G が (i)  $-\text{CO}-$  基である請求の範囲 5 記載のヒドロキサム酸誘導

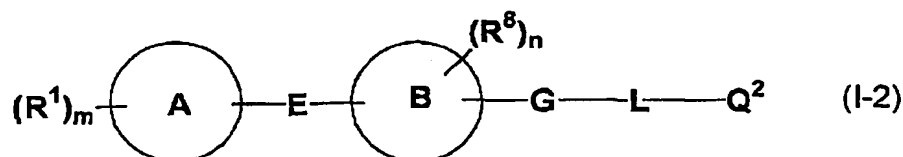
体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

9. Gが<sup>3</sup> (a) 単結合、(d) -O-基、(e) -S-基、(f) -SO-基、(g) -SO<sub>2</sub>-基、(h) -SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>-基、(j) -(C1~4アルキレン)-NR<sup>23</sup>-基、(k) -(C1~4アルキレン)-OC(O)NH-基、

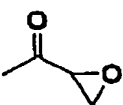


である請求の範囲5記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

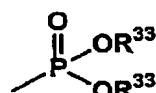
10. 一般式 (I-2)



(式中、すべての記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物の等価体またはその非毒性塩。

11.  $Q^2$ が  基である請求の範囲10記載のヒドロキサム酸誘導体化合物の等価体またはその非毒性塩。

12.  $Q^2$ が  $-SR^{32}$  基である請求の範囲10記載のヒドロキサム酸誘導体化合物の等価体またはその非毒性塩。

13.  $Q^2$ が  基である、請求の範囲10記載のヒドロキサム酸誘導体化合物の等価体またはその非毒性塩。

10 14.  $Q^2$ が  $-C(O)NR^{34}R^{35}$  基である請求の範囲10記載のヒドロキサム酸誘導体化合物の等価体またはその非毒性塩。

15 15. 化合物が

- 1) N-(1-メチル-1-メトキシエトキシ)-6-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ヘキサンアミド、
- 2) N-ヒドロキシ-6-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ヘキサンアミド、
- 3) N-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]プロパンアミド、
- 20 4) N-ヒドロキシ-4-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ブタンアミド、
- 5) N-ヒドロキシ-5-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ペンタンアミド、
- 6) N-ヒドロキシ-7-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]ヘプタンアミド、
- 25 7) N-ヒドロキシ-8-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]オktanアミド、

- 7) N-ヒドロキシ-3- { [4- (4-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ } プロパンアミド、
- 8) N-ヒドロキシ-5- { [4- (4-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ } ペンタンアミド、
- 5 9) N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ } ヘキサンアミド、
- 10) N-ヒドロキシ-7- { [4- (4-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ } ヘプタンアミド、
- 11) N-ヒドロキシ-3- [ (4-シクロヘキシルベンゾイル) アミノ ] プロパンアミド、
- 12) N-ヒドロキシ-5- [ (4-シクロヘキシルベンゾイル) アミノ ] ペンタンアミド、
- 13) N-ヒドロキシ-6- [ (4-シクロヘキシルベンゾイル) アミノ ] ヘキサンアミド、
- 15 14) N-ヒドロキシ-7- [ (4-シクロヘキシルベンゾイル) アミノ ] ヘプタンアミド、
- 15) N-ヒドロキシ-3- (ベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- 16) N-ヒドロキシ-4- (ベンゾイルアミノ) ブタンアミド、
- 17) N-ヒドロキシ-5- (ベンゾイルアミノ) ペンタンアミド、
- 20 18) N-ヒドロキシ-6- (ベンゾイルアミノ) ヘキサンアミド、
- 19) N-ヒドロキシ-7- (ベンゾイルアミノ) ヘプタンアミド、
- 20) N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-シアノフェニル) ベンゾイル] アミノ } ヘキサンアミド、
- 21) N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-プロピルフェニル) ベンゾイル] アミノ } ヘキサンアミド、
- 25 22) N-ヒドロキシ-6- [ (4-フェノキシベンゾイル) アミノ ] ヘキサ

ンアミド、

23) N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-メトキシフェノキシ) ベンゾイル]  
アミノ} ヘキサンアミド、

24) N-ヒドロキシ-6- { [4- (3-フェノキシプロポ-1-イニル)  
5 ベンゾイル] アミノ} ヘキサンアミド、

25) N-ヒドロキシ-6- { [4- (3-メトキシプロポ-1-イニル) ベ  
ンゾイル] アミノ} ヘキサンアミド、

26) N-ヒドロキシ-6- [メチル (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘ  
キサンアミド、

10 27) N-ヒドロキシ-6- { [5- (4-メトキシフェニル) チオフェン-  
2-イルカルボニル] アミノ} ヘキサンアミド、

28) N-ヒドロキシ-6- { [4- (3-メトキシフェノキシ) ベンゾイル]  
アミノ} ヘキサンアミド、

29) (6 S) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-6- [ (4-フェ  
15 ニルベンゾイル) アミノ] ヘプタンアミド、

30) (6 S) -N-ヒドロキシ-7-ヒドロキシ-6- [ (4-フェニルベ  
ンゾイル) アミノ] ヘプタンアミド、

31) (6 S, 2 E) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-2-メチル  
-6- [ (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘプト-2-エンアミド、

20 32) (6 S) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-2-メチル-6-  
[ (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ヘプタンアミド、

33) N-ヒドロキシ-5- [メチル (4-フェニルベンゾイル) アミノ] ペ  
ンタンアミド、

34) N-ヒドロキシ-4- [ (4-フェニルベンゾイル) アミノメチル] ベ  
25 ンズアミド、

35) N-ヒドロキシ-3- [ (1 R, 3 R) -3- [ (4-フェニルベンゾ

- イル) アミノ] シクロヘキシル] プロパンアミド、
- 36) (2E) -N-ヒドロキシ-6- [(4-フェニルベンゾイル) アミノ]  
ヘキソ-2-エンアミド、
- 37) (6R) -N-ヒドロキシ-7-エトキシメトキシ-6- [(4-フェ  
5 ニルベンゾイル) アミノ] ヘプタンアミド、
- 38) N-ヒドロキシ-3- ( {2- [(4-フェニルベンゾイル) アミノ]  
アセチル} アミノ) プロパンアミド、
- 39) N-ヒドロキシ-2- ( {3- [(4-フェニルベンゾイル) アミノ]  
プロパノイル} アミノ) アセタミド、
- 10 40) N-ヒドロキシ-5- [(4-フェニルベンゾイル) アミノメチル] チ  
オフェン-2-カルボキサミド、
- 41) N-ヒドロキシ-6- [(4-ヒドロキシメチルベンゾイル) アミノ]  
ヘキサンアミド、
- 42) N-ヒドロキシ-6- [(4-フェニルシクロヘキシルカルボニル) ア  
15 ミノ] ヘキサンアミド、
- 43) N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-メトキシフェニル) ベンゾイル]  
アミノ} ヘキサンアミド、
- 44) N-ヒドロキシ-6- [(4-フェニル-3-シクロヘキセニルカルボ  
ニル) アミノ] ヘキサンアミド、
- 20 45) N-ヒドロキシ-6- [(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル) ア  
ミノ] ヘキサンアミド、
- 46) N-ヒドロキシ-6- { [4- (4-クロロフェニル) -3-ヒドロキ  
シメチルベンゾイル] アミノ} ヘキサンアミド、
- 47) N-ヒドロキシ-6- [(5-フェニルピリミジン-2-イルカルボニ  
25 ル) アミノ] ヘキサンアミド、
- 48) N-ヒドロキシ-6- [(4-シクロヘキシルフェニル) カルバモイル]



ヘキサナムイド、

49) N-ヒドロキシ-6-[ (3-フェニルフェニル) カルバモイル] ヘキサナムイド、

50) N-ヒドロキシ-6-[ (2-ヒドロキシ-5-フェニルフェニル) カルバモイル] ヘキサナムイド、または

51) N-ヒドロキシ-6-{ [4-(ベンゾ [b] フラン-2-イル) ベンゾイル] アミノ} ヘキサナムイドである請求の範囲6記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

10 16. 化合物が

1) N-ヒドロキシ-6-メトキシ-6-(4-フェノキシフェニル) ヘキサナムイド、

2) N-ヒドロキシ-6-メトキシ-6-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] ヘキサナムイド、

15 3) N-ヒドロキシ-6-メトキシメトキシ-6-[4-(4-クロロフェニル) フェニル]-2-メチルヘキサナムイド、

4) (3E)-N-ヒドロキシ-6-メトキシメトキシ-6-[4-(4-クロロフェニル) フェニル] ヘキソ-3-エンアミド、

5) N-ヒドロキシ-6-ベンジルオキシメトキシ-6-[4-(4-クロロフェニル) フェニル] ヘキサナムイド、

6) (6R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-エチルフェニル) フェニル]-6-メトキシヘキサナムイド、

7) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル) フェニル]-6-メトキシメトキシヘキサナムイド、

25 8) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル) フェニル]-6-メトキシヘキサナムイド、

- 9) N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-メ  
トキシメトキシブタンアミド、
- 10) N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-5-  
メトキシメトキシペンタンアミド、
- 5 11) N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)ヘキサ  
ンアミド、
- 12) N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-フェニルヘキサ  
ンアミド、
- 13) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-2,  
2-ジメチル-6-ヒドロキシヘキサ  
ンアミド、
- 10 14) N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-  
ヒドロキシブタンアミド、
- 15) N-ヒドロキシ-2-{3-ヒドロキシ-3-[4-(4-クロロフェ  
ニル)フェニル]プロピルチオ}アセタミド、
- 16) N-ヒドロキシ-2-{3-ヒドロキシ-3-[4-(4-クロロフェ  
ニル)フェニル]プロピルチオ}プロパンアミド、
- 15 17) N-ヒドロキシ-7-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)  
フェニル]ヘプタンアミド、
- 18) N-ヒドロキシ-8-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-8-  
ヒドロキシ]オクタンアミド、
- 20 19) N-ヒドロキシ-2-{3-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]  
-3-ヒドロキシプロピルチオ}-2-メチルプロパンアミド、
- 20) N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-5-  
ヒドロキシペンタンアミド、
- 21) N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(4-ヨードフェニル)ヘキサ  
ンアミド、
- 25 22) N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(ナフタレン-2-イル)ヘキ

- サンアミド、
- 23) (7E) -N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-8-フェニルオクト-7-エンアミド、
- 24) (7E, 9E) -N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-10-フェニルデ  
5 コ-7, 9-ジエンアミド、
- 25) N-ヒドロキシ-6-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6-ヒドロキシヘキサナミド、
- 26) N-ヒドロキシ-6-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-6-ヒドロキシヘキサナミド、
- 10 27) N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(4-フェノキシフェニル)ヘキサナミド、
- 28) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキソ-2-インアミド、
- 29) N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-{4-[2-(ピリジン-4-  
15 イル)エチル]フェニル}ヘキサナミド、
- 30) N-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-6-(4-フェネチルフェニル)ヘキサナミド、
- 31) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシ-2-メチルヘキサナミド、
- 20 32) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イルメチル)ヘキサナミド、
- 33) N-ヒドロキシ-8-(1, 3-ジオキサソ-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-(4-フェニルフェニル)オクタナミド、
- 34) N-ヒドロキシ-4-[1-ヒドロキシ-1-(4-フェニルフェニル)  
25 メチル]ベンズアミド、
- 35) N-ヒドロキシ-3-{2-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]}

- 2—ヒドロキシエチルチオ} プロパンアミド、
- 36) N—ヒドロキシ—3—{2—[4—(4—クロロフェニル) フェニル]  
—2—ヒドロキシエトキシ} ベンズアミド、
- 37) (2E)—N—ヒドロキシ—6—[4—(4—クロロフェニル) フェニ  
5 ル]—6—ヒドロキシヘキソ—2—エンアミド、
- 38) N—ヒドロキシ—2—{2—[4—(4—クロロフェニル) フェニル]  
—2—ヒドロキシエチルチオ} アセタミド、
- 39) N—ヒドロキシ—4—{2—[4—(4—クロロフェニル) フェニル]  
—2—ヒドロキシエトキシ} ベンズアミド、
- 10 40) (2E)—N—ヒドロキシ—6—[4—(4—クロロフェニル) フェニ  
ル]—6—ヒドロキシ—2—メチルヘキソ—2—エンアミド、
- 41) N—ヒドロキシ—6—[4—(4—クロロフェニル) フェニル]—6—  
ヒドロキシ—9—メトキシノノ—7—インアミド、
- 42) (6R)—N—ヒドロキシ—6—ヒドロキシ—6—[4—(3—フェノ  
15 キシプロポ—1—イニル) フェニル] ヘキサンアミド、
- 43) (6R)—N—ヒドロキシ—6—[4—(ベンゾイルアミノ) フェニル]  
—6—ヒドロキシヘキサンアミド、
- 44) N—ヒドロキシ—6—ヒドロキシ—6—[4—(4—ヒドロキシブト—  
1—イニル) フェニル] ヘキサンアミド、
- 20 45) (6R)—N—ヒドロキシ—6—ヒドロキシ—6—[4—(フェニルカ  
ルバモイル) フェニル] ヘキサンアミド、
- 46) (7E)—N—ヒドロキシ—6—メトキシ—8—フェニルオクト—7—  
エンアミド、
- 47) N—(1—メトキシ—1—メチルエトキシ)—N—メチル—6—[4—  
25 (4—クロロフェニル) フェニル]—6—ヒドロキシヘキサンアミド、
- 48) N—ヒドロキシ—N—メチル—6—[4—(4—クロロフェニル) フェ

ニル] - 6 - ヒドロキシヘキサナムド、または

49) N-メトキシ-N-メチル-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサナムドである請求の範囲7記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

5

17. 化合物が

1) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]ヘキサナムド、

2) N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]ブタン  
10 アミド、

3) N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイル]ヘプタンアミド、

4) N-ヒドロキシ-5-(ナフタレン-2-イルカルボニル)ペンタンアミド、

5) (7E)-N-ヒドロキシ-6-オキソ-8-フェニルオクト-7-エン  
15 アミド、

6) (7E, 9E)-N-ヒドロキシ-6-オキソ-10-フェニルデコ-7, 9-ジエンアミド、

7) N-ヒドロキシ-5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボニル)  
20 ペンタンアミド、

8) N-ヒドロキシ-5-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)ペンタンアミド、

9) N-ヒドロキシ-5-(4-フェノキシベンゾイル)ペンタンアミド、

10) N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメチル  
25 チオ]ブタンアミド、

11) N-ヒドロキシ-3-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメトキシ]

ベンズアミド、

12) N-ヒドロキシー-3-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメチル  
チオ]プロパンアミド、

13) N-ヒドロキシー-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンゾイルメトキ  
5 シ]ベンズアミド、

14) N-(1-メチル-1-メトキシエトキシ)-5-[4-(4-クロロ  
フェニル)ベンゾイル]ペンタンアミド、または

15) N-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ)-N-メチル-5-[4-  
(4-クロロフェニル)ベンゾイル]ペンタンアミドである請求の範囲8記  
10 載のヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ  
体。

#### 18. 化合物が

1) N-ヒドロキシー-3-[(4-フェニルベンジルカルボニル)アミノ]プ  
15 ロパンアミド、

2) N-ヒドロキシー-4-[(4-フェニルベンジル)カルバモイル]ブタン  
アミド、

3) N-ヒドロキシー-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンジルオキシ]ブ  
タンアミド、

20 4) N-ヒドロキシー-5-[4-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシメ  
チルフェノキシ]ペンタンアミド、

5) N-ヒドロキシー-5-[4-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシフ  
ェノキシ]ペンタンアミド、

6) N-ヒドロキシー-5-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]ペンタ  
25 ンアミド、

7) N-ヒドロキシー-6-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]ヘキサ

- ンアミド、
- 8) N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェノキシ]ペンタンアミド、
- 9) N-ヒドロキシ-7-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]ヘプタンアミド、
- 5 10) N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェノキシ]ヘキササンアミド、
- 11) N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)フェノキシ]ヘプタンアミド、
- 10 12) N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルチオ]ペンタンアミド、
- 13) N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)フェニルチオ]ヘプタンアミド、
- 14) N-ヒドロキシ-4-[4-(4-クロロフェニル)ベンジルチオ]ブタンアミド、
- 15 15) N-ヒドロキシ-4-{[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルホニル]アミノ}ブタンアミド、
- 16) N-ヒドロキシ-6-{[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルホニル]アミノ}ヘキササンアミド、
- 20 17) N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルフィニル]ペンタンアミド、
- 18) N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルフィニル]ヘプタンアミド、
- 19) N-ヒドロキシ-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルホニル]ペンタンアミド、
- 25 20) N-ヒドロキシ-7-[4-(4-クロロフェニル)フェニルスルホニル]ヘプタンアミド、

- ル] ヘプタンアミド、
- 21) N-ヒドロキシ-4- {1- [4- (4-クロロフェニル) フェニル]  
-2- (メトキシメトキシ) エトキシ} ブタンアミド、
- 22) N-ヒドロキシ-6- (4-メトキシフェニル) -6- (4-フェニル  
5 フェニル) ヘキサンアミド、
- 23) N-ヒドロキシ-5- {2- [4- (4-クロロフェニル) フェニル]  
-1, 3-ジオキソラン-2-イル} ペンタンアミド、
- 24) N-ヒドロキシ-4- {2- [4- (4-クロロフェニル) フェニル]  
-1, 3-ジオキソラン-2-イルメトキシ} ベンズアミド、
- 10 25) N-ヒドロキシ-5- {2- [4- (4-クロロフェニル) フェニル]  
-4-メトキシメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル} ペンタンアミド、
- 26) N-ヒドロキシ-5- {2- [4- (4-クロロフェニル) フェニル]  
-4- (4-ヒドロキシブチル) -1, 3-ジオキソラン-2-イル} ペン  
タンアミド、
- 15 27) (2E) -N-ヒドロキシ-5- {3- [(フェニルスルホニル) アミ  
ノ] フェニル} ペント-2-エン-4-インアミド、
- 28) N-ヒドロキシ-4- {1- [4- (4-クロロフェニル) フェニル]  
-2-ヒドロキシエトキシ} ブタンアミド、
- 29) N-ヒドロキシ-6- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -7-  
20 ヒドロキシヘプタンアミド、
- 30) N-ヒドロキシ-6- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -6-  
ヒドロキシ-6- (4-メトキシフェニル) ヘキサンアミド、
- 31) N-ヒドロキシ-6- (4-フェニルフェニル) -5, 6-ジヒドロキ  
シヘキサンアミド、
- 25 32) N-ヒドロキシ-6- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] -6-  
ヒドロキシイミノヘキサンアミド、



- 33) N-ヒドロキシー-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ヘプタンアミド、
- 34) N-ヒドロキシー-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ヘキサンアミド、
- 5 35) N-ヒドロキシー-3-[(4-フェニルベンジルオキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド、
- 36) N-ヒドロキシー-2-[(4-フェニルベンジルオキシカルボニル)アミノ]アセタミド、
- 37) N-ヒドロキシー-4-[4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)ベンジ  
10 ルオキシ]ブタンアミド、
- 38) N-ヒドロキシー-4-{t-ブトキシカルボニル[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ}ブタンアミド、
- 39) N-ヒドロキシー-5-{t-ブトキシカルボニル[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ}ペンタンアミド、
- 15 40) N-ヒドロキシー-6-{t-ブトキシカルボニル[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ}ヘキサンアミド、
- 41) N-ヒドロキシー-4-{[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ}ブタンアミド、
- 42) N-ヒドロキシー-5-{[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]  
20 アミノ}ペンタンアミド、または
- 43) N-ヒドロキシー-6-{[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ}ヘキサンアミドである請求の範囲9記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、その非毒性塩、またはそのプロドラッグ体。

25 19. 化合物が

- 1) 6-ヒドロキシー-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキシル

- ホスホン酸・ジエチルエステル、
- 2) 6-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]ヘキシル  
ホスホン酸、
- 3) 5-アセチルチオ-1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-1-  
5 メトキシメトキシペンタン、
- 4) 5-アセチルチオ-1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]ペンタ  
ノール、
- 5) 1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-5-メルカプトペンタノ  
ール、
- 10 6) N-アミノ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロ  
キシヘキサンアミド、
- 7) 6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサン  
アミド、
- 8) N-メトキシ-N-メチル-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]  
15 -6-ヒドロキシヘキサンアミド、または
- 9) 6-ヒドロキシ-6-[4-(4-メチルフェニル)フェニル]-1-(オ  
キシラン-2-イル)ヘキサン-1-オンである請求の範囲10記載のヒド  
ロキサム酸誘導体化合物の等価体またはその非毒性塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02681

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/166, 31/277, 31/165, 31/18, 31/167, 31/27, 31/662, 31/44, 31/4409, 31/336, 31/5375, 31/381, 31/343, 31/505, A61P29/00, 43/00, 35/00, 37/00, 3/10, 19/10, C07C259/06, 259/10, 271/22,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/166, 31/277, 31/165, 31/18, 31/167, 31/27, 31/662, 31/44, 31/4409, 31/336, 31/5375, 31/381, 31/343, 31/505, A61P29/00, 43/00, 35/00, 37/00, 3/10, 19/10, C07C259/06, 259/10, 271/22,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/08133 A1 (Japan Tobacco Inc.), 06 March, 1997 (06.03.97), & EP 849256 A1 & US 617488 A & JP 9-118658 A	1-19
Y	JP 9-124571 A (Japan Tobacco Inc.), 13 May, 1997 (13.05.97), (Family: none)	1-19
<u>Y</u> A	WO 99/61413 A1 (Bayer Corp.), 02 December, 1999 (02.12.99), & EP 1082295 A1 & US 6288063 A	<u>2,5-19</u> 1,3,4
<u>Y</u> A	WO 99/19296 A1 (Ono Pharmaceutical Co.), 22 April, 1999 (22.04.99), & EP 1024134 A1 & JP 2001-172245 A	<u>2,5-19</u> 1,3,4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search  
05 June, 2002 (05.06.02)

Date of mailing of the international search report  
18 June, 2002 (18.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02681

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<u>Y</u> A	WO 97/18188 A1 (Abbott Laboratories), 22 May, 1997 (22.05.97), & EP 874808 A1 & US 5665777 A & JP 2002-504073 A	<u>2, 5-19</u> 1, 3, 4
<u>Y</u> A	EP 757984 A1 (Ono Pharmaceutical Co.), 12 February, 1997 (12.02.97), & US 6022893 A & JP 9-104672 A	<u>2, 5-19</u> 1, 3, 4
<u>Y</u> A	WO 99/11608 A1 (Roche Diagnostics GmbH), 11 March, 1999 (11.03.99), & EP 911319 A1 & JP 2001-514247 A	<u>2, 5-19</u> 1, 3, 4
<u>Y</u> A	WO 97/43239 A1 (Bayer Corp.), 20 November, 1997 (20.11.97), & EP 923530 A1 & JP 11-510821 A	<u>2, 5-19</u> 1, 3, 4
<u>Y</u> A	JP 10-182583 A (Mitsui Chemicals, Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), (Family: none)	<u>2, 5-19</u> 1, 3, 4
P, X	WO 01/21583 A1 (Ono Pharmaceutical Co.), 29 March, 2001 (29.03.01), & JP 2002-80445 A	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02681

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02681

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 243/32, 235/34, 311/19, 311/21, 317/44, 323/16, 323/52, 327/28, C07D319/06, 213/56, 213/82, 303/32, 295/14, 333/40, 333/60, 317/16, 317/22, 317/20, 307/80, C07C239/28, C07F9/38, 9/40

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 243/32, 235/34, 311/19, 311/21, 317/44, 323/16, 323/52, 327/28, C07D319/06, 213/56, 213/82, 303/32, 295/14, 333/40, 333/60, 317/16, 317/22, 317/20, 307/80, C07C239/28, C07F9/38, 9/40

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The inventions as set forth in claims 1 and 2 relate to the provision of medicinal use based on the finding that the compounds of the general formula (I) as set forth in claim 1 have an IL-6 production inhibitory activity.

In contrast thereto, the inventions as set forth in claims 5 to 19 relate to the provision of compounds per se represented not by the general formula (I) as described above but by the general formula (I-1) as set forth in claim 5 or (I-2) as set forth in claim 10. The invention as set forth in claim 3 or 4 relate to the provision of medicinal use of the compounds of the above general formula (I-1) or (I-2).

Considering the inventions disclosed in the description of the present application, it is recognized that the claimed inventions involve "invention of novel compound and invention of use thereof" and "invention of novel use of publicly known compound" mixed together. As a result, the invention as set forth in claim 1 or 2 and the inventions as set forth in claims 3 to 9 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/166, 31/277, 31/165, 31/18, 31/167, 31/27, 31/662, 31/44, 31/4409, 31/336, 31/5375, 31/381, 31/343, 31/505, A61P29/00, 43/00, 35/00, 37/00, 3/10, 19/10, C07C259/06, 259/10, 271/22, 243/32, 235/34, 311/19, 311/21, 317/44, 323/16, 323/52, 327/28, C07D319/06, 213/56, 213/82, 303/32, 295/14, 333/40, 333/60, 317/16, 317/22, 317/20, 307/80,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/166, 31/277, 31/165, 31/18, 31/167, 31/27, 31/662, 31/44, 31/4409, 31/336, 31/5375, 31/381, 31/343, 31/505, A61P29/00, 43/00, 35/00, 37/00, 3/10, 19/10, C07C259/06, 259/10, 271/22, 243/32, 235/34, 311/19, 311/21, 317/44, 323/16, 323/52, 327/28, C07D319/06, 213/56, 213/82, 303/32, 295/14, 333/40, 333/60, 317/16, 317/22, 317/20, 307/80,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 97/08133 A1 (JAPAN TABACCO INC.) 1997.03.06 & EP 849256 A1 & US 617488 A & JP 9-118658 A	1-19
Y	JP 9-124571 A (日本たばこ産業株式会社) 1997.05.13 (ファミリーなし)	1-19
<u>Y</u> A	WO 99/61413 A1 (BAYER CORPORATION) 1999.12.02 & EP 1082295 A1 & US 6288063 A	<u>2, 5-19</u> 1, 3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.06.02

国際調査報告の発送日

18.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>Y</u> A	WO 99/19296 A1(ONO PHARMACEUTICAL CO.) 1999.04.22 & EP 1024134 A1 & JP 2001-172245 A	<u>2,5-19</u> 1,3,4
<u>Y</u> A	WO 97/18188 A1(ABBOTT LABORATORIES) 1997.05.22 & EP 874808 A1 & US 5665777 A & JP 2002-504073 A	<u>2,5-19</u> 1,3,4
<u>Y</u> A	EP 757984 A1(ONO PHARMACEUTICAL CO.) 1997.02.12 & US 6022893 A & JP 9-104672 A	<u>2,5-19</u> 1,3,4
<u>Y</u> A	WO 99/11608 A1(ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 1999.03.11 & EP 911319 A1 & JP 2001-514247 A	<u>2,5-19</u> 1,3,4
<u>Y</u> A	WO 97/43239 A1(BAYER CORPORATION) 1997.11.20 & EP 923530 A1 & JP 11-510821 A	<u>2,5-19</u> 1,3,4
<u>Y</u> A	JP 10-182583 A(三井化学株式会社) 1998.07.07 (ファミリーなし)	<u>2,5-19</u> 1,3,4
PX	WO 01/21583 A1(ONO PHARMACEUTICAL CO.) 2001.03.29 & JP 2002-80445 A	1-19



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照。)

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第1ページの続葉(1) 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 の続き

請求の範囲1及び2記載の発明は、請求の範囲1における一般式(I)の化合物がIL-6産生阻害活性を有することを見出したことに基づく、医薬用途を提供することに関するものである。

これに対し、請求の範囲5乃至19記載の発明は、上記一般式(I)ではなく、請求の範囲5における一般式(I-1)又は請求の範囲10における(I-2)で表される化合物自体を提供することに関するものである。そして、請求の範囲3又は4記載の発明は、上記一般式(I-1)又は(I-2)の化合物の医薬用途を提供することに関するものである。

本願明細書における発明の開示の記載からしても、本願の請求の範囲に記載された発明には、「新規化合物の発明とその用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1又は2記載の発明と、請求の範囲3乃至19記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

第2ページ A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) の続き  
Int. Cl<sup>7</sup> C07C239/28, C07F9/38, 9/40

第2ページ B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) の続き  
Int. Cl<sup>7</sup> C07C239/28, C07F9/38, 9/40